

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina**



**TESIS DOCTORAL**

**Manejo de la hipertensión pulmonar tromboembólica  
crónica: nuevas líneas de trabajo**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**María Jesús López Gude**

**Directores**

**José María Aguado García**  
**María Pilar Escribano Subías**

**Madrid 2019**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE  
MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS  
RD99/2011



MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR  
TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA  
NUEVAS LÍNEAS DE TRABAJO

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR  
María Jesús López Gude

DIRECTORES  
Prof. José María Aguado García  
Prof. María Pilar Escribano Subías

Madrid, 2018



# Agradecimientos

---

A Pilar Escribano Subías, por todas las horas dedicadas a la elaboración de este y otros proyectos, por su trabajo diario y su tenacidad en construir grupos de trabajo cuyo centro son nuestros pacientes.

A José María Aguado García, por su acicate a la investigación y publicación científica dentro de la práctica médica asistencial diaria.

A José María Cortina Romero, por la confianza depositada en mí, por la calidad de su trabajo, que ha hecho posible los resultados de esta investigación.

A todos los cirujanos cardiacos con los que he trabajado y especialmente a los Drs. Juan José Rupilanchas, Alberto Forteza, Enrique Pérez de la Sota y Jorge Centeno: de todos ellos he aprendido.

A mi familia, por su compañía y paciencia incondicionales.



# Índice

---

RESUMEN (SUMMARY).....	9
ABREVIATURAS Y SIGLAS .....	17
1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.1. Fisiopatología de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica ..	23
1.1.1.No resolución del trombo tras el embolismo pulmonar agudo .....	24
1.1.2. Vasculopatía pulmonar distal .....	28
1.2. Historia natural.....	29
1.3. Diagnóstico.....	31
1.4. Tratamiento.....	45
1.4.1. Tratamiento quirúrgico. Tromboendarterectomía pulmonar.....	45
1.4.2. Tratamiento médico.....	53
1.4.3. Intervencionismo percutáneo. Angioplastia pulmonar.....	59
1.4.4. Terapia con <i>extracorporeal membrane oxygenation</i> .....	61
1.5. Organización asistencial para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.....	62
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	67
2.1. Hipótesis.....	69
2.2. Objetivos.....	69
3. METODOLOGÍA COMÚN.....	71
4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS PUBLICACIONES INDEXADAS.....	75
5. DISCUSIÓN.....	79
5.1. Indicación de la cirugía y selección de enfermos.....	82
5.2. Técnica quirúrgica.....	88

5.3. Mortalidad hospitalaria y resultados a corto plazo.....	89
5.3.1. Factores de riesgo para mortalidad hospitalaria.....	91
5.3.2. Terapia con <i>extracorporeal membrane oxygenation</i> .....	94
5.4. Supervivencia y resultados a largo plazo.....	96
5.4.1. Supervivencia de toda la población con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica .....	96
5.4.2. Supervivencia de los pacientes operados.....	99
5.4.2.1. Hipertensión pulmonar persistente.....	103
5.4.3. Supervivencia de los pacientes no operados.....	106
6. CONCLUSIONES.....	109
7. LIMITACIONES.....	113
8. LÍNEAS DE TRABAJO FUTURAS.....	117
9. BIBLIOGRAFÍA.....	123
ANEXOS.....	147
Anexo 1. Consentimiento para la recogida de datos.....	147
Anexo 2. Nuevo algoritmo diagnóstico.....	155
Anexo 3. Registro de la morbilidad postquirúrgica.....	159
Anexo 4. Estudio histoquímico del tejido extraído.....	161

# Índice de tablas

---

Tabla 1. Escala de clase funcional de la World Health Organization.....	32
Tabla 2. Seguimiento con ecocardiografía en el tromboembolismo pulmonar agudo.....	35
Tabla 3. Estudios del efecto del tratamiento médico en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.....	56

# Índice de figuras

---

Figura 1. Mecanismos implicados en la fisiopatología.....	25
Figura 2. Factores que predisponen al desarrollo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.....	26
Figura 3. Progresión hemodinámica de la hipertensión pulmonar.....	30
Figura 4. Supervivencia según la gravedad de la hipertensión pulmonar.....	31
Figura 5. Algoritmo diagnóstico.....	36
Figura 6. Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión.....	38
Figura 7. Imágenes de tomografía torácica axial computerizada con angiografía pulmonar (angio-TAC) 1.....	41
Figura 8. Imágenes de angio-TAC 2.....	42
Figura 9. Imágenes de angio-TAC 3.....	43
Figura 10. Arteriografía pulmonar.....	44
Figura 11. Algoritmo terapéutico.....	46
Figura 12. Tromboendarterectomía pulmonar.....	49
Figura 13. Niveles de afectación del árbol pulmonar.....	50
Figura 14. Material extraído en la cirugía.....	51
Figura 15. Material extraído en la cirugía.....	52



Figura 16. Vías de actuación del tratamiento médico.....	54
Figura 17. Angioplastia con balón de las arterias pulmonares.....	59
Figura 18. Modalidades de <i>extracorporeal membrane oxygenation</i> .....	63

# Resumen

---

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una patología rara que consiste en una enfermedad vascular pulmonar progresiva. El tromboembolismo pulmonar, no resuelto completamente, es su causa más frecuente; la oclusión crónica del árbol vascular pulmonar conduce a insuficiencia respiratoria y cardíaca. El pronóstico sin tratamiento es nefasto; con una supervivencia del 30% a los 5 años cuando la presión media en arteria pulmonar es mayor de 40 mmHg. El tratamiento de elección y potencialmente curativo es la cirugía de tromboendartectomía pulmonar. El procedimiento ha demostrado ser seguro y eficaz; en la mayoría de los pacientes intervenidos desaparecen los síntomas y se normalizan los parámetros hemodinámicos. Este tratamiento puede indicarse en, al menos, un 60% de los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. La alternativa terapéutica para los pacientes inoperables ha sido, hasta hace poco, el tratamiento médico específico para hipertensión pulmonar, sustentando su uso en la eficacia demostrada en otros tipos de hipertensión pulmonar.

La presente Tesis Doctoral recoge la mayor cohorte de pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica de nuestro país con un seguimiento de 20 años; la población ha sido reunida en la Unidad de Hipertensión Pulmonar del Hospital Universitario 12 de Octubre. Las hipótesis de trabajo han sido: A. La persistencia de material trombótico en el árbol arterial pulmonar desencadena la enfermedad vascular, la extracción quirúrgica de ese material disminuye las resistencias vasculares pulmonares y revierte la situación de compromiso hemodinámico y respiratorio. B. Los pacientes más

graves se benefician especialmente de esta intervención. C. La asistencia a los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica dentro de una unidad multidisciplinar facilita el alcance más rápido de los estándares de calidad en esta patología, rara por su frecuencia. El objetivo principal ha sido analizar los resultados de las opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica atendidos en la Unidad y su evolución en el tiempo.

En primer lugar analizamos las características de la población de 106 pacientes sometidos a cirugía de tromboendarterectomía pulmonar en nuestra Unidad desde febrero de 1996 hasta junio de 2014. Describimos, además, la mortalidad y morbilidad hospitalarias asociadas a la técnica quirúrgica, la supervivencia a largo plazo y la mejoría funcional obtenidas. La edad media de la población fue  $53 \pm 14$  años. El 89% estaba en clase funcional III-IV de la World Health Organization. La presión pulmonar media basal fue  $49 \pm 13$  mmHg y las resistencias vasculares pulmonares  $831 \pm 364$  dinas.s.cm<sup>-5</sup>. La mortalidad hospitalaria fue 6,6% en la serie global y 3% superada la curva de aprendizaje. Con una mediana de seguimiento de 31 meses, la supervivencia a los 3 y 5 años fue 90% y 84% respectivamente. Al año de seguimiento, el 91% estaba en clase funcional I-II, la presión pulmonar media era  $27 \pm 11$  mmHg y las resistencias pulmonares vasculares  $275 \pm 218$  dinas.s.cm<sup>-5</sup>. En 14 pacientes se diagnosticó hipertensión pulmonar persistente; aun así, su supervivencia fue, a los 3 y 5 años 91% y 73%, respectivamente.

Por otro lado, analizamos los resultados inmediatos y a largo plazo de la cirugía en pacientes con hipertensión pulmonar muy grave. Para ello dividimos las 160 cirugías realizadas hasta abril de 2016 en el grupo de 40 pacientes con

resistencias vasculares pulmonares  $\geq 1.090$  dinas/s/cm<sup>-5</sup> (25% de la población) y el grupo de los 120 restantes. La mortalidad hospitalaria (15% vs. 2,5%), el edema pulmonar de reperfusión (33 vs. 14%) y la insuficiencia cardiaca (23 vs. 3,3%) fueron significativamente mayores en el grupo de hipertensión pulmonar más grave; pero al año, no hubo diferencia en la situación clínica, hemodinámica y ecocardiográfica entre ambos grupos. La mortalidad hospitalaria y a largo plazo estuvieron condicionadas a la curva de aprendizaje, así excluyendo los primeros 46 enfermos, considerados curva de aprendizaje, no hubo diferencia en la mortalidad hospitalaria (3,8% vs. 2,3%) ni en la supervivencia (96,2% en el grupo más grave y 96,2% en el resto a los 5 años).

En el total de la población con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica atendida hasta diciembre de 2015, y seguida hasta el 31 de diciembre de 2016, la supervivencia a los 3 años fue del 92% en el grupo intervenido y del 86% en el grupo de tratamiento médico, a los 5 años del 91% y el 78%, respectivamente ( $p = 0,001$ ). La supervivencia estuvo relacionada con la tromboendarterectomía (HR 0,37; IC del 95% 0,19-0,72;  $p = 0,003$ ), el antecedente de embolia aguda de pulmón (HR 0,50; IC del 95% 0,27-0,92;  $p = 0,026$ ), el test de la marcha de 6 minutos (HR 0,79; IC del 95% 0,73-0,85;  $p = 0,001$ ), la historia de cáncer (HR 2,57; IC del 95% 1,22-5,43;  $p = 0,013$ ) y las resistencias vasculares pulmonares (HR 1,19; IC del 95% 1,02-1,39;  $p = 0,024$ ).

Como conclusión, la tromboendarterectomía pulmonar ofrece resultados excelentes en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Proporciona una elevada supervivencia a largo plazo, mejora la capacidad funcional y resuelve la hipertensión pulmonar en la mayoría de los pacientes. La técnica tiene una morbilidad inicial mayor

en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica muy grave, pero obtiene el mismo beneficio a medio-largo plazo. En nuestra experiencia, tras la curva de aprendizaje, la cirugía ofrece la misma seguridad y excelentes resultados a los pacientes más graves. En la presente serie, la cirugía es el factor predictor de supervivencia más importante.

El trabajo dentro de una Unidad Multidisplinar nos puede permitir avanzar en líneas de investigación muy actuales en la patología que nos ocupa. Lo que ocurre a nivel celular y molecular que impide la normal disolución de un tromboembolismo pulmonar, o conduce al desarrollo de vasculopatía distal, es objeto de estudio en la actualidad. Su conocimiento puede ayudar en la prevención, el diagnóstico y el pronóstico de esta patología. Hay un porcentaje de pacientes en los que la cirugía no es posible, las alternativas terapéuticas para estos pacientes son el tratamiento médico específico para la hipertensión pulmonar y, más recientemente, el tratamiento intervencionista con angioplastia con balón de las arterias pulmonares. Estas opciones están consolidando su posición en el algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

# Summary

---

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a rare disease that consists of a progressive illness of the vessels of the lungs. A pulmonary thromboembolism, not entirely cured, is its most frequent cause; the chronic occlusion of the pulmonary vascular tree leads to respiratory and heart failure. Prognosis without treatment is disastrous, with a 5-year survival rate of 30% when the mean pressure in the pulmonary artery is higher than 40mmHg. The treatment chosen, and potentially curative, is pulmonary thromboendarterectomy surgery. The procedure has proven to be safe and efficient; in most intervened patients, symptoms disappear and hemodynamic parameters are normalized. This treatment can be proposed to at least 60% of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The therapeutic alternative for inoperable patients has been, until recently, the specific medical treatment for pulmonary hypertension, supporting its use with the efficiency proven in other types of pulmonary hypertension.

The present doctoral thesis brings together the largest cohort of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension in our country, with a 20-year follow-up; this population has been gathered together in the Pulmonary Hypertension Unit of the *12 de Octubre* University Hospital (Madrid). The hypothesis we worked with were the following: A. The persistence of thrombotic material triggers the vascular disease; surgical removal of this material lowers the pulmonary vascular resistances and reverts the situation of haemodynamic and respiratory compromise. B. The patients with the most severe illness benefit particularly from this intervention. C. The medical

attention provided to pulmonary hypertension within a multidisciplinary unit allows quick achievement of quality standards to be achieved in this disease, rare because of its frequency. The main goal was to analyse the results of the therapeutic options available to patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, attended in our unit and their evolution over time.

First we analysed the characteristics of the population of 106 patients that have undergone pulmonary thromboendarterectomy surgery in our unit from February 1996 to June 2014. Additionally, we described the hospital mortality and morbidity associated with the surgical technique, the long-term survival and the functional improvement achieved. The average age of the population was  $53 \pm 14$  years old. 89% had a WHO functional class III-IV. Mean basal pulmonary pressure was  $49 \pm 13$  mmHg and the pulmonary vascular resistances were  $831 \pm 364$  dynes.s.cm<sup>-5</sup>. Hospital mortality was 6.6% in the global series and 3% after overcoming the learning curve. With a mean follow-up of 31 months, 3-year and 5-year survival was 90% and 84% respectively. By the end of the first year of monitoring, 91% had a functional class I-II, mean pulmonary pressure was  $27 \pm 11$  mmHg and the pulmonary vascular resistances were  $275 \pm 218$  dynes.s.cm<sup>-5</sup>. In 14 patients, persistent pulmonary hypertension was diagnosed; despite this, their 3-year and 5-year survival was 91% and 73% respectively.

We separately analysed the immediate and long-term results of the surgery in patients with severe pulmonary hypertension. In order to do this, we divided the 160 surgeries performed until April 2016 into one group of 40 patients with pulmonary vascular resistances  $\geq 1.090$  dynes/s/cm<sup>-5</sup> (25% of the population) and another group with the remaining 120 patients. Hospital

mortality (15% vs. 2.5%), reperfusion pulmonary edema (33% vs. 14%) and heart failure (23% vs. 3.3%) were significantly higher in the group with worse pulmonary hypertension; but after a year there was no difference in the clinical, haemodynamic and echocardiographic situation between groups. Hospital and long-term mortality were conditioned by the learning curve and so, after excluding the first 46 patients (considered the learning curve), there was no difference in hospital mortality (3.8% vs. 2.3%) nor in survival (5-year survival was 96.2% in group with worse pulmonary hypertension and 96.2% in the other group).

In the total population with chronical thromboembolic pulmonary hypertension attended by December 2015 and monitored up to 31<sup>st</sup> December 2016, the 3-year survival was 92% in the surgically-intervened group and 86% in the medically-treated group, and the 5-year survival was 91% and 78% respectively ( $p=0.001$ ). Survival was related to thromboendarterectomy (HR 0.37; 95% CI 0.19-0.72;  $p=0.003$ ), history of acute pulmonary embolism (HR 0.50, 95% CI 0.27-0.92;  $p=0.026$ ), the 6-minute walk test (HR 0.79; 95% CI 0.73-0.85;  $p=0.001$ ), history of cancer (HR 2.57; 95% CI 1.22-5.43;  $p=0.013$ ) and pulmonary vascular resistances (HR 1.19; 95% CI 1.02-1.39;  $p=0.024$ ).

In conclusion, pulmonary thromboendarterectomy offers excellent results as treatment for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. It provides high long-term survival rates, improves the functional capacity and solves the pulmonary hypertension in the majority of patients. The technique has higher initial morbidity and mortality rates for patients with severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension but achieves the same benefits in the mid- and long-term. In our experience, after the learning curve the surgery



offers the same safety and excellent results in patients with worse conditions. In the current series, surgery is the most important predictive factor of survival.

Working within a multidisciplinary unit allows us to make progress in research lines that are leading-edge regarding the disease under consideration. The events that take place on a cellular and molecular level that prevent a normal dissolution of the pulmonary thromboembolism or that lead to the development of distal vasculopathy are the current subjects of study. Understanding them can help with the prevention, diagnosis and prognosis of this disease. There is a percentage of patients in which surgery is not possible; the therapeutic alternatives for these patients are the specific medical treatment for pulmonary hypertension and, more recently, the interventional treatment with balloon angioplasty of the pulmonary arteries. These options are consolidating their position in the diagnostic algorithm of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

# Abreviaturas y siglas



ABAP: Angioplastia con balón de arterias pulmonares.

AD: Aurícula derecha.

ARE: Antagonistas de los receptores de la endotelina.

cGMP: Monofosfato de guanosina cíclico.

CSUR: Centro Sanitario Unidad de Referencia.

CTEPH: *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*.

ECG: Electrocardiograma.

ECMO: *Extracorporeal membrane oxygenation*.

ECMO V-A: *Extracorporeal membrane oxygenation* veno-arterial.

ECMO V-V: *Extracorporeal membrane oxygenation* veno-venosa.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERN: European Reference Network (Red Europea de Referencia).

FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno.

GC: Gasto cardíaco.

HAP: Hipertensión arterial pulmonar.

HP: Hipertensión pulmonar.

HPTEC: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

5-IPDE: Inhibidores de la 5 fosfodiesterasa.

NO: Óxido nítrico.

PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno.

PAPs: Presión sistólica en arteria pulmonar.

PAPm: Presión media en arteria pulmonar.

PCP: Presión capilar pulmonar.

PEEP: Presión positiva al final de la espiración.

PVC: Presión venosa central.

REHAP: Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar.

RNM: Resonancia nuclear magnética.

RVP: Resistencias vasculares pulmonares.

SAF: Síndrome antifosfolípido.

sGC: Guanilato ciclasa soluble.

TAC: Tomografía axial computerizada.

TEA: Tromboendarterectomía pulmonar.

TVP: Trombosis venosa profunda.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

TM6M: Test de la marcha de 6 minutos.

VD: Ventrículo derecho.

VI: Ventrículo izquierdo.

V/Q: Relación ventilación perfusión pulmonar.

WHO: World Health Organization.

# Capítulo 1

## Introducción

---



La hipertensión pulmonar (HP) se define como un aumento en la presión media de la arteria pulmonar (PAPm), en concreto, una PAPm mayor de 25 mmHg en reposo medida mediante cateterismo cardiaco derecho. La primera clasificación clínica de la HP data del año 1973. Posteriormente, se han llevado a cabo numerosas clasificaciones cuyo objetivo ha sido agrupar la HP en categorías con similitudes fisiopatológicas, clínicas, pronósticas y terapéuticas con el fin de facilitar su diagnóstico y tratamiento. La última clasificación, recientemente publicada, diferencia 5 categorías clínicas; la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es el grupo 4 (1).

La HPTEC es una patología rara que consiste en una enfermedad vascular pulmonar progresiva con un pronóstico malo si no se trata (2). Durante años, parecía claro que la HPTEC podía ocurrir como complicación de un tromboembolismo pulmonar (TEP) secundario, a su vez, a una trombosis venosa profunda (TVP) (3). Actualmente, sabemos que el mecanismo de la HP en la HPTEC es multifactorial. Hallazgos recientes han revelado que la HPTEC engloba no solo la persistencia de trombo organizado en las arterias pulmonares proximales (principal, lobar y segmentarias), sino también enfermedad de pequeño vaso, la cual juega un importante papel en el desarrollo y progresión de la enfermedad (4).

### **1.1. Fisiopatología de la HPTEC**

La HPTEC se considera, generalmente, una rara y tardía complicación de uno o múltiples episodios de TEP no resueltos tras, al menos, tres meses de correcta anticoagulación. Un extenso y prospectivo Registro Internacional de HPTEC ha comunicado que un 75% de los pacientes incluidos tenían historia de TEP agudo (5). Sin embargo, esta frecuencia probablemente está sobreestimada porque el



diagnóstico de TEP agudo no se documentó bien en un número importante de casos, y ese episodio pudo ser la primera manifestación de HPTEC. De hecho, la resolución incompleta de un TEP no es rara. Varios estudios han publicado la persistencia de defectos de perfusión en la gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q) en más del 50% de casos de TEP agudo tras 3 meses de anticoagulación (6). Afortunadamente, la mayoría de estos pacientes no desarrollan HPTEC. La enfermedad puede desarrollarse varios meses o años tras el TEP agudo, que pudo ser silente, a pesar de continuar con anticoagulación y en ausencia de nuevos eventos (7-10).

Por otro lado, hasta un 20-30% de los pacientes en los que se establece el diagnóstico de HPTEC no tienen antecedentes de TEP o TVP sintomáticos. Se especula que la HPTEC, en ocasiones, puede producirse por trombosis de la arteria pulmonar *in situ* asociada a fenómenos inmunológicos e inflamatorios de la pared vascular (11-13).

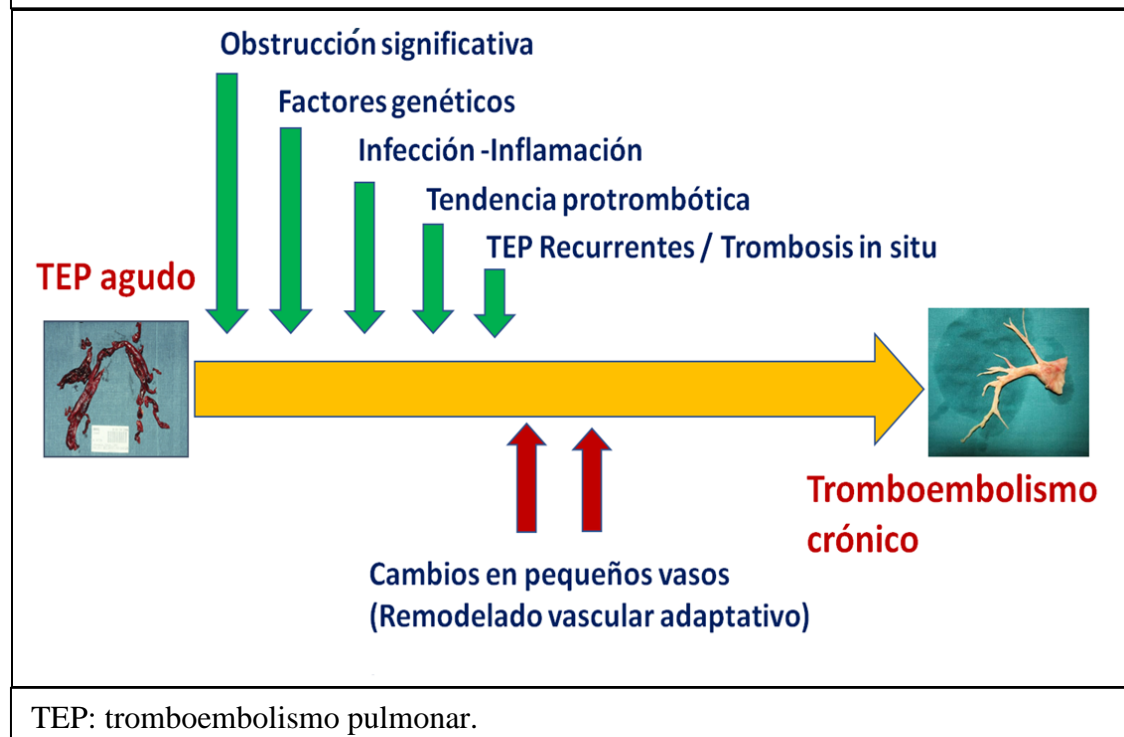
La prevalencia estimada de HPTEC tras el TEP sintomático está entre el 0,1% y el 11,8% (10, 12, 14-16). La estimación depende, en buena medida, de los criterios diagnósticos establecidos para la HPTEC y de la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas (17). El riesgo de desarrollar HPTEC aumenta en los pacientes con TVP recurrente, TEP masivos o submasivos, embolias pulmonares sin desencadenante y HP en el diagnóstico inicial de la embolia pulmonar (11-13, 17).

### **1.1.1. No resolución del trombo tras el TEP**

En la mayoría de pacientes con TEP agudo hay una resolución significativa de la embolia, con la consiguiente restauración del flujo sanguíneo pulmonar y la normalización de los parámetros hemodinámicos (18). Sin embargo, en un pequeño grupo de pacientes un trombo residual se organiza adherido a la pared del vaso

pulmonar. Por qué solo una minoría de pacientes fracasa en la resolución del trombo fresco y desarrollan HPTEC tras el TEP es, en parte, desconocido. El estudio del material extraído en un TEP agudo y en la HPTEC es completamente diferente. En el TEP, los trombos frescos son rojos, se liberan fácilmente de la pared vascular pulmonar y consisten principalmente en hematíes y plaquetas en una red de fibrina. En la HPTEC, los trombos crónicos son amarillos, muy adheridos a la pared vascular, y contienen colágeno, elastina, células inflamatorias, neovascularización y rara vez calcificación (19). La organización y fibrosis del material trombótico residual (descrito como obstrucciones, bandas y *webs* en las pruebas de imagen diagnósticas) enlentece el flujo pulmonar y conduce al desarrollo de HPTEC (2, 18). Se sospecha que varios factores influyen en la no resolución del trombo inicial (Figura 1).

**Figura 1.** Mecanismos implicados en la progresión del tromboembolismo pulmonar agudo a la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. (Adaptada de Lang, I. M., 2014) (12).



A pesar de la relación entre HPTEC y TVP, algunos factores plasmáticos asociados a fenómenos tromboembólicos, incluyendo el déficit de antitrombina, proteína C y proteína S y la mutación del factor V de Leiden, no se han encontrado en relación con la HPTEC (20, 21). Sin embargo, las concentraciones elevadas en plasma de factor VIII, anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípidos, los tres factores de riesgo para TVP, se han asociado al desarrollo de HPTEC (21-23). También se ha estudiado la relación con factores fibrinolíticos del plasma, pero no se ha encontrado que se sean significativamente anormales en pacientes con HPTEC (24). Además, factores de riesgo no plasmáticos para TVP han sido también identificados como factores de riesgo para HPTEC. La esplenectomía, la infección de *shunts* ventrículo-arteriales, el tratamiento tiroideo sustitutivo, la neoplasia y las enfermedades crónicas inflamatorias, incluyendo la osteomielitis y la enfermedad inflamatoria ósea, se asocian significativamente con HPTEC y tienen un impacto negativo en el pronóstico (22, 25-27) (Figura 2).

**Figura 2.** Factores que predisponen a desarrollar hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. (Adaptada de Bonderman, D. *et al.* Registro de cuatro centros europeos de referencia) (22).

<b>Factor de riesgo</b>	<b>ODDSRATIO</b>
Shunt ventrículo-arterial infectado/marcapaso	13,0 - 76,4
Esplenectomía	13,0 – 17,8
TVP recurrente	14,5
Enfermedad tiroidea	6,1
TVP previa	4,5
Anticuerpos antifosfolípidos	4,2
Historia de neoplasia	3,8
Enfermedad inflamatoria intestinal	3,2
Grupo sanguíneo diferente a 0	2,1
TVP: trombosis venosa profunda.	

En individuos sanos, la disolución de un trombo comienza con una rápida fibrinólisis seguida de la formación de tejido de granulación, como en un proceso de cicatrización (28-31). Inicialmente, los neutrófilos se acumulan en el trombo en resolución, donde promueven la fibrinólisis y la colagenólisis. Los neutrófilos son seguidos de monocitos, estos están envueltos en la secreción de sustancias que atraen varias citoquinas, factores de crecimiento y proteasas que promueven la disolución del trombo (12, 31). Estos mecanismos normales pueden estar alterados por la presencia de inflamación y marcadores inflamatorios asociados, como la proteína C reactiva, la proteína quimiotáctica de monocitos-1, el factor- $\alpha$  de necrosis tumoral y la proteína 10 inducida por el interferon- $\gamma$ , los cuales han sido encontrados en mayor cantidad en pacientes con HPTEC (32-35).

Se han encontrado, también, variantes alteradas del fibrinógeno en pacientes con HPTEC que podrían ser más resistentes a la escisión y resolución (36-38). Estas incluyen el porlimorfismo Thr312Ala para el fibrinógeno A $\alpha$  el cual aumenta la resistencia de la fibrina al proceso lítico normal (39, 40).

Alteraciones en la angiogénesis durante la resolución del trombo han sido, igualmente, halladas en la fisiopatología de la HPTEC. Durante la angiogénesis normal, los reguladores de la neovascularización, como el factor de crecimiento endotelial y el factor de crecimiento fibroblástico, son activados y causan, a su vez, activación endotelial (41). Estos factores se han encontrado en muestras de trombo organizado, lo que sugiere que tienen un papel en la resolución y recanalización del trombo (29). El material tromboembólico obtenido de pacientes con HPTEC contiene células secretoras de colágeno. Estas células pueden participar en la formación de un microambiente con el trombo organizado que conduce a la disfunción de las células endoteliales (42, 43). La falta de células endoteliales normofuncionantes en el

material de la HPTEC puede contribuir al fallo en la resolución de las obstrucciones vasculares pulmonares en estos pacientes (20).

En conjunto, todos estos hallazgos demuestran un número de modalidades fisiopatológicas que probablemente interactúan para la no resolución del material tromboembólico visto en la HPTEC. Lo que ocurre a nivel celular en el árbol vascular, que conduce a que un TEP evolucione a HPTEC, es objeto de investigación actualmente. La actuación a este nivel, si fuera posible, evitaría el desarrollo de la enfermedad.

### **1.1.2. Vasculopatía pulmonar distal**

La oclusión de arterias pulmonares proximales (principales, lobares y segmentarias) por el trombo organizado es el desencadenante inicial para el desarrollo de HPTEC. Sin embargo, no es el único mecanismo de HP en esta patología. Hay evidencia suficiente de que, además de la obstrucción proximal arterial, algunos pacientes desarrollan una microvasculopatía más o menos severa. Esta fue descrita, por primera vez, por Moser y Bloor en tejido de biopsias o autopsias (44). Estos y otros autores han descrito todo un rango de lesiones similares a las observadas en la hipertensión arterial pulmonar (HAP), o HP del grupo 1, incluyendo la hiperplasia y proliferación fibromuscular de la íntima y lesiones plexiformes (2, 44, 45). Este remodelado afecta a la pared de arterias pulmonares distales (0,1-0,5 mm de diámetro), e incluso a arteriolas y vénulas. Estos cambios se explican, clásicamente, por la redistribución del flujo pulmonar a arterias no ocluidas y expuestas al estrés de la HP. Sin embargo, esta microvasculopatía se observa también en arterias pulmonares ocluidas por el material fibrótico.

Además de lo anteriormente descrito, Dorfmueller *et al.* han demostrado la presencia de anastomosis entre la circulación sistémica y la circulación arterial pulmonar en la HPTEC (46). Estas anastomosis se realizan por arterias bronquiales hipertróficas y los vasa vasorum del árbol pulmonar. Este mecanismo puede ayudar a mantener la perfusión en zonas isquémicas por la obstrucción proximal, pero la exposición de la circulación pulmonar a la alta presión sistémica induce el remodelado vascular de algunos pacientes. Esto ocurriría fundamentalmente en las zonas obstruidas.

Rara vez la enfermedad de pequeño vaso en la HPTEC se debe a trombosis distal (Dartevelle, P. French National Reference Centre of Pulmonary Hypertension. Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France. Comunicación personal).

Recientemente, hay evidencia que sugiere la implicación de la vía del óxido nítrico—guanilato ciclasa soluble—monofosfato de guanosina cíclico (NO—sGC—cGMP) en la fisiopatología de la HPTEC (47, 48). El remodelado vascular en la HPTEC puede indicar una disfunción en los mecanismos antiproliferativos, incluyendo la vía del NO. La mejoría clínica y hemodinámica vista con el estimulador de la sGC en pacientes con HPTEC en distintos contextos sugiere un papel importante de la vía NO—sGC—cGMP en la fisiopatología de la enfermedad (49-51).

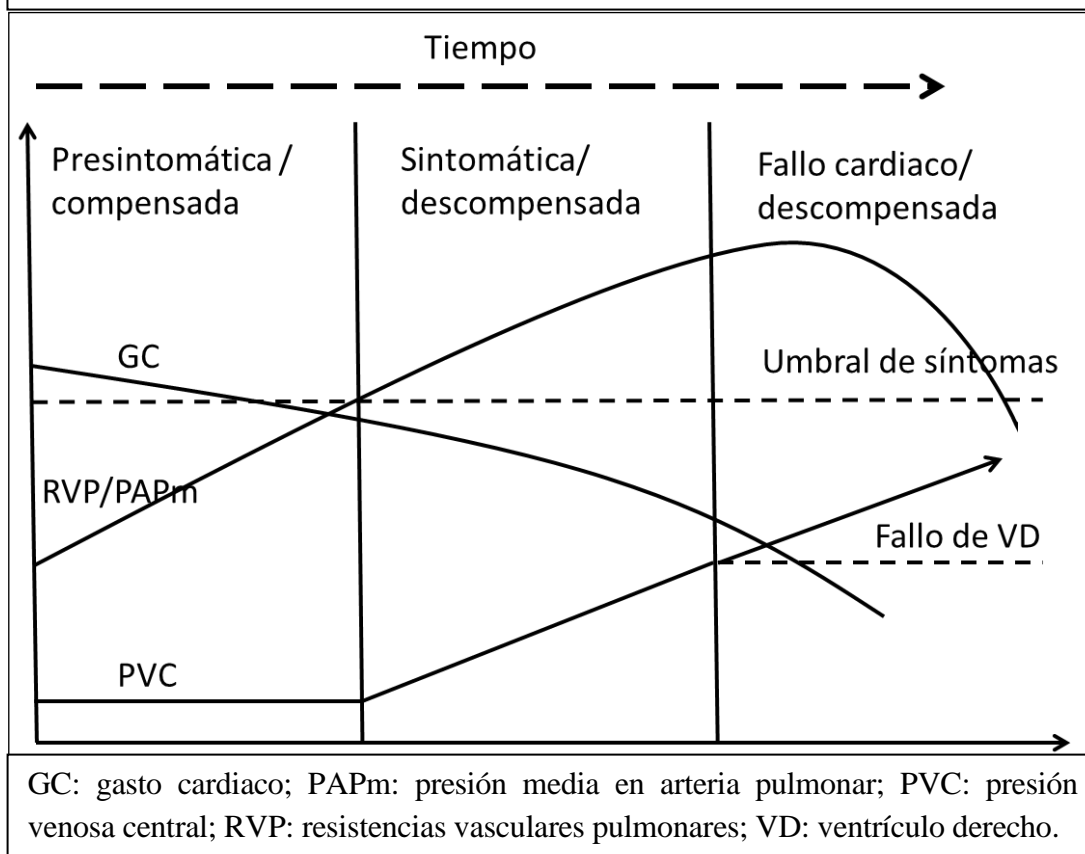
## **1.2. Historia natural de la HPTEC**

El diagnóstico temprano de la HPTEC es un reto, ya que la enfermedad puede ser completamente asintomática en su desarrollo y progreso inicial (10, 52). Este problema es aún mayor debido a que los síntomas y signos clínicos de la HPTEC son inespecíficos para la enfermedad (12). Como en otras formas de HP, los pacientes con HPTEC se presentan con disnea de esfuerzo progresiva y disminución de la

capacidad al ejercicio. Además, pueden tener angina, síncope y/o hemoptisis (53). Cuando la HPTEC progresa a fases más avanzadas de la enfermedad y la disfunción del ventrículo derecho (VD) es más pronunciada, las manifestaciones clínicas del fallo ventricular derecho se hacen obvias (12, 54).

La progresión hemodinámica de la enfermedad, que se manifestará clínicamente, consiste en un aumento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) (Figura 3) (55). El aumento de las RVP se asocia al de la PAPm mientras el VD se adapta. Cuando el VD disfuncionante no puede generar la presión necesaria en el circuito pulmonar con elevadas RVP, el gasto cardiaco (GC), preservado hasta ese punto, comienza a caer al tiempo que lo hace la PAPm. El fallo manifiesto del VD con síntomas limitantes se caracteriza por una disminución en la PAPm y el GC, un aumento de la presión en aurícula derecha (AD) y un aumento progresivo en las RVP.

**Figura 3.** Progresión hemodinámica de la hipertensión pulmonar en el tiempo. (Adaptada de Murali, S. *Pulmonary arterial hypertension*) (55).

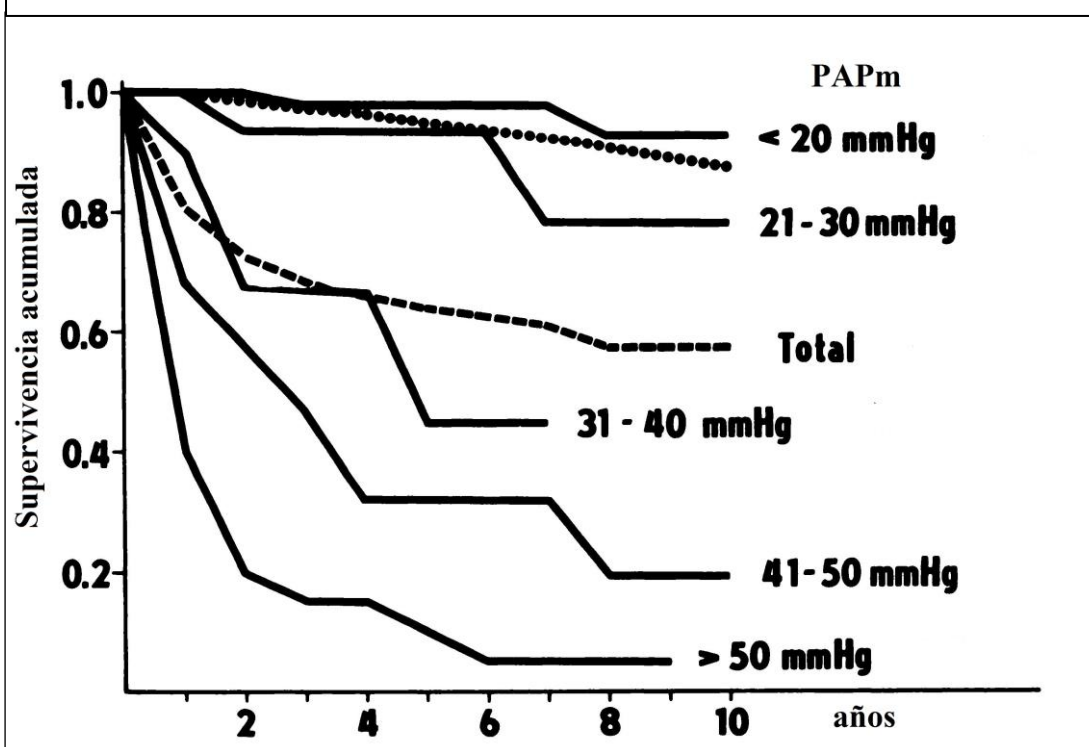


La supervivencia de la enfermedad, sin tratamiento, es muy reducida y se correlaciona con el grado de HP en el momento del diagnóstico (Figura 4) (56). La supervivencia a los 5 años es del 30% cuando la PAPm, al diagnóstico, es mayor de 40 mmHg, y del 10% cuando supera los 50 mmHg.

### 1.3. Diagnóstico de la HPTEC

La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico es de 63 años, y ambos géneros se ven afectados por igual (5); los casos pediátricos son raros (57, 58). En los pacientes con HPTEC, los síntomas más frecuentes son la disnea y la limitación en la tolerancia al ejercicio. El dolor torácico atípico, la tos no productiva y la hemoptisis ocasional se observan con menor frecuencia. Con la progresión de la enfermedad, y el desarrollo de HP significativa y disfunción del VD,

**Figura 4.** Supervivencia según el grado de hipertensión pulmonar. (Adaptado de Riedel, M. *et al.* *Longterm Follow-up of Patients with Pulmonary Thromboembolism*) (56).



PAPm: presión media en arteria pulmonar.



aparecen los síntomas de compromiso hemodinámico; estos son: tos, mareo, limitación profunda al ejercicio, disnea de reposo y síncope (59). La falta de especificidad en los síntomas iniciales hacen que el diagnóstico se demore una media de 14 meses, en centros expertos (60).

Es importante definir en qué medida la enfermedad limita las actividades de la vida diaria. La severidad clínica de la HP, de cualquier etiología, se clasifica de acuerdo al sistema descrito originalmente para los síntomas de fallo cardíaco por la New York Heart Association (NYHA) y modificado posteriormente por la World Health Organization (WHO) para pacientes con HP (Tabla 1) (61). La clase funcional tiene utilidad pronóstica, terapéutica y en el seguimiento clínico (1).

<b>Tabla 1.</b> Escala de clase funcional de la World Health Organization.	
<b>Clase funcional</b>	<b>Síntomas</b>
Clase I	Pacientes con HP que no produce limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor torácico ni episodios presincoales.
Clase II	Pacientes con HP que produce una ligera limitación de la actividad física. Los pacientes están confortables en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincoales.
Clase III	Pacientes con HP que produce una marcada limitación de la actividad física. Los pacientes están confortables en reposo. La actividad física, incluso menor de la ordinaria, causa disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincoales.
Clase IV	Pacientes con HP con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Los pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardíaca derecha. Pueden presentarse disnea y/o fatiga incluso en reposo. La sensación de malestar aumenta con cualquier actividad física.
HP: hipertensión pulmonar.	

El test de la marcha de 6 minutos (TM6M) ofrece una medición objetiva de la tolerancia al esfuerzo. El resultado se correlaciona con capacidad aeróbica en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (62). Es una prueba sencilla y no costosa que, además de registrar la distancia recorrida en metros, la aparición de disnea y la saturación de O<sub>2</sub>, da información de la severidad de la HP y su repercusión en el VD. El TM6M se correlaciona con la clase funcional y tiene valor pronóstico validado en la HAP (63). A pesar de su sencillez, es importante que el test se realice bajo supervisión y de acuerdo al protocolo estandarizado (64).

En cuanto a biomarcadores, dos proteínas séricas, el propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) y el péptido natriurético cerebral (BNP) son los más ampliamente utilizados, y se consideran excelentes marcadores de la severidad de la disfunción del VD. Su valor se incrementa con la progresión de la clase funcional y disminuye si se produce una respuesta positiva al tratamiento (65).

La falta de antecedentes que hagan sospechar el diagnóstico no descarta la enfermedad. Los datos aportados por el Registro Internacional confirmaron las observaciones previas: casi un 25% de los pacientes con HPTEC no experimentaron un episodio de TEP agudo documentado, y aproximadamente un 44% no tenían historia de TVP (5). Por lo tanto, la ausencia de fenómenos tromboembólicos previos en la historia clínica no excluye el diagnóstico de HPTEC.

El despistaje rutinario de HPTEC después de un TEP no se justifica con la evidencia actual y la aplicación de pruebas específicas debe realizarse cuando aparecen los síntomas (1). Al hecho de que un número significativo de casos de HPTEC se desarrolle en ausencia de TEP previo hay que sumarle que la incidencia de HPTEC tras un TEP sintomático no se conoce con exactitud y varía entre 0,1% y 11,8% (10, 14-16). Una incidencia superior al 10% justificaría una búsqueda

rutinaria de la enfermedad, pero una del 0,1% no. Hace pocos meses, Ende-Verhaar *et al.* han publicado una revisión y metanálisis sistemáticos de aquellos estudios relevantes sobre incidencia de HPTEC tras un TEP (17). Los autores seleccionaron 16 estudios basándose en criterios estrictos, incluyendo cohortes prospectivas de pacientes con diagnóstico de TEP según lo establecido en las guías clínicas (66). El tiempo de seguimiento medio fue de 2 años y el diagnóstico de HPTEC se basó en los criterios estándares, incluyendo cateterismo cardiaco derecho. Los hallazgos mostraron una incidencia del 0,56%, 3,2% y 2,8% en tres subpoblaciones definidas: todos los pacientes, los supervivientes a un TEP y los supervivientes sin comorbilidades mayores. Además, y en concordancia con lo conocido en la actualidad (22), encontraron que el TEP sin desencadenante y la TVP repetida son factores de riesgo importante en el desarrollo de HPTEC. También observaron que los estudios que apoyaban el diagnóstico de HPTEC en otras pruebas que no fueron el cateterismo cardiaco sobrestimaban la incidencia de HPTEC. Sobre la cuestión de si realizar seguimiento a todos los pacientes, en los estudios del metanálisis en los que se realizaba despistaje sistemático de HPTEC, los pacientes tenían síntomas ligeros o moderados cuando se establecía el diagnóstico, y este solía ser 2 años tras el TEP (7, 67-69), sin gran diferencia con lo que ocurre cuando solo se estudian pacientes sintomáticos.

En definitiva, los datos de incidencia que manejamos y el coste-efectividad de las pruebas específicas para el diagnóstico de HPTEC, que veremos a continuación, no apoyan el seguimiento sistemático de pacientes con antecedentes de TEP. Ahora bien, hay cierto consenso respecto de los escenarios y factores de riesgo que deben seguirse clínicamente y con alguna prueba no invasiva, asequible y que pueda

detectar el desarrollo de HP, más aún si el paciente presenta síntomas (70, 71). Esta prueba es el ecocardiograma, en la Tabla 2 se resume cuándo estaría indicado.

El **ecocardiograma con técnica de doppler** es un examen imprescindible como método de detección de HP. Esta técnica es particularmente útil para evaluar de forma no invasiva la función de VD y ventrículo izquierdo (VI), estimar la presión sistólica en arteria pulmonar (PAPs) y la presión de AD y determinar la severidad de la insuficiencia tricúspide. Los hallazgos típicos en pacientes con HPTEC incluyen la dilatación, hipertrofia y disfunción sistólica del VD, la dilatación de la vena cava inferior (sugere de presión elevada en las cavidades derechas) y el desplazamiento del septo interventricular indicativo de presión elevada en el VD (72, 73). La función del VI normalmente está preservada. La arteria pulmonar suele estar dilatada, y la

**Tabla 2.** Situaciones en las que estaría indicado el seguimiento con ecocardiograma tras un tromboembolismo pulmonar agudo. (Adaptado de Klok, F. A. *et al.* *The post-PE síndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism* y Guérin *et al.* *Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism*) (70,71).

#### **Indicaciones de ecocardiografía relacionadas con el TEP agudo**

Presión sistólica pulmonar >50 mmHg en el ecocardiograma del TEP

TEP de alto riesgo (inestabilidad hemodinámica en fase aguda)

Signos de HPTEC en el TAC del TEP agudo

#### **Indicaciones de ecocardiograma en el seguimiento**

Signos y síntomas de HPTEC

TEP recurrente

ECG con datos de hipertrofia de VD

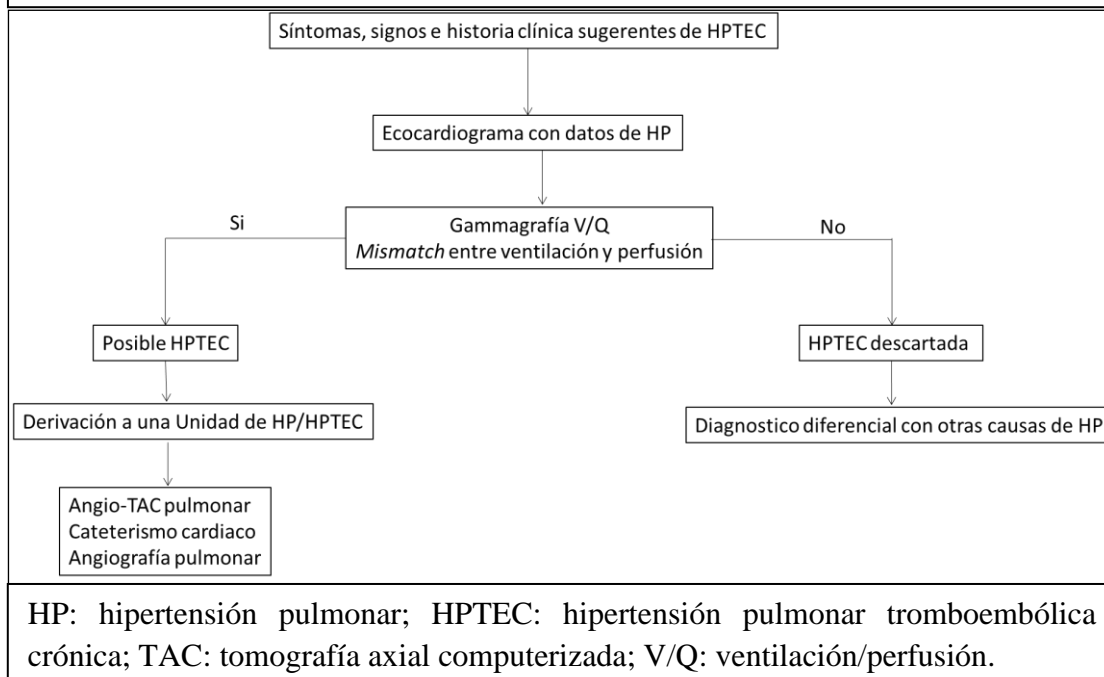
Síndrome antifosfolípido

ECG: electrocardiograma; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; TAC: tomografía axial computerizada; TEP: tromboembolismo pulmonar; VD: ventrículo derecho.

vena cava inferior está, a menudo, aumentada con más de 2 cm de diámetro (74). El hallazgo más frecuente en el *doppler* es la insuficiencia tricúspide, normalmente por dilatación del anillo tricúspide, que varía de ligera a severa (75).

El diagnóstico de HPTEC se basa en los hallazgos obtenidos tras al menos 3 meses de anticoagulación efectiva para distinguir la HPTEC del TEP subagudo. Los hallazgos son: PAPm  $\geq 25$  mmHg con presión capilar pulmonar (PCP)  $\leq 15$  mmHg en el cateterismo cardiaco, defectos de perfusión pulmonar no congruentes con la ventilación en la gammagrafía de V/Q y signos específicos en la tomografía axial computerizada de alta resolución con angiografía pulmonar (angio-TAC) y/o arteriografía pulmonar (Figura 5). Estos signos específicos son estenosis en anillo, membranas y obstrucciones totales.

**Figura 5.** Algoritmo diagnóstico en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. (Adaptado de las guías clínicas para manejo de la HP de las Sociedades Europeas de Cardiología y Neumología) (1).



Algunos pacientes, particularmente aquellos con obstrucción unilateral completa, pueden presentarse con una hemodinámica pulmonar normal en reposo a pesar de tener síntomas. No hay aún una terminología para describir esta condición de HPTEC. Aunque se considera que los pacientes tienen la enfermedad de HPTEC, el manejo está aún en discusión.

La **gammagrafía pulmonar de V/Q** es segura y muy sensible como test de *screening* para HPTEC. Las imágenes planas de esta prueba tienen una sensibilidad del 96-97% y una especificidad del 90-95% en el diagnóstico de HPTEC (76). Un estudio normal prácticamente excluye el diagnóstico (11, 77-79). La anatomía pulmonar, con una sola arteria irrigando un segmento broncopulmonar, se expresa en defectos de perfusión lobares, segmentarios o subsegmentarios en forma de cuña que corresponden a la oclusión trombótica en la arteria específica. Las imágenes complementarias de ventilación normal dan lugar al *mismatch* V/Q, que es el elemento principal para diagnosticar el TEP agudo o crónico (Figura 6).

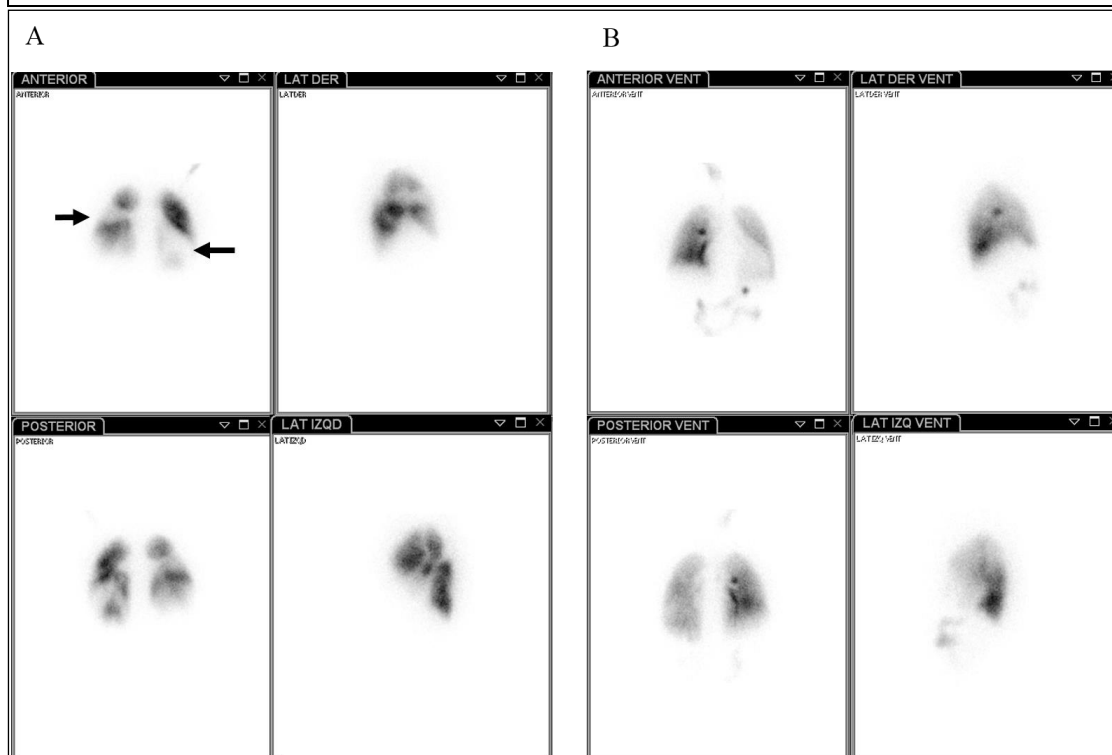
Defectos de perfusión pueden verse, igualmente, en enfermedades como vasculitis, radioterapia, tumores intravasculares, compresiones extrínsecas por carcinomas broncogénicos, adenopatías o fibrosis mediastínicas, o en la enfermedad pulmonar veno-oclusiva (80-83).

Una limitación a la hora de interpretar las imágenes de los estudios de V/Q es la imposibilidad de distinguir con certeza el TEP agudo del crónico. Se ha postulado que, frente a la oclusión completa de una arteria en el TEP agudo, en la HPTEC puede haber una recanalización parcial. Las partículas marcadas pueden potencialmente pasar a las zonas parcialmente obstruidas y disminuir las imágenes de falta de captación. Este hecho dificulta la correlación de la prueba con la distribución

real del material trombótico y su accesibilidad para extraerlo. Por esta razón, la magnitud de los defectos de V/Q pueden infraestimar las oclusiones vasculares y no correlacionarse con las RVP o la PAPm (83).

La **tomografía axial computerizada torácica de alta resolución** con angiografía pulmonar (angio-TAC) es una prueba no invasiva y fácil de obtener incluso en pacientes con clase funcional muy limitada. La adquisición rápida de imágenes con una resolución de 0,5 mm en todos los planos, permite reconstrucciones anatómicas con imágenes de alta calidad. Estudios recientes han demostrado que el angio-TAC, no sincronizado con el electrocardiograma (ECG), tiene una sensibilidad y especificidad del 98,3% y 97% respectivamente en el diagnóstico de HPTEC a nivel de arterias pulmonares principales y lobares.

**Figura 6.** Gammagrafía de ventilación/perfusión en un paciente con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. A: múltiples defectos de perfusión en forma de cuña en ambos pulmones (flechas negras). B: ventilación normal.



A nivel segmentario, la sensibilidad y especificidad son del 94% y 95% respectivamente, comparando esta prueba con la arteriografía pulmonar con substracción digital (84, 85). El angio-TAC sincronizado con el ECG es la técnica más precisa en el estudio de las arterias pulmonares y tiene la sensibilidad y especificidad más alta a nivel de arterias principales, lobares y segmentarias (86). Las imágenes de alta resolución pueden dar información sobre la pared vascular y el tejido que la rodea que no es evidente en la angiografía con substracción digital. Sin embargo, el angio-TAC podría infraestimar la enfermedad a nivel de arterias segmentarias distales y subsegmentarias (54). El análisis combinado de la arteriografía pulmonar y el angio-TAC de alta resolución aporta la información necesaria sobre la vasculatura y el parénquima pulmonar y permite una evaluación de la función cardiopulmonar, como veremos después. Además, algunas medidas del TAC se han reconocido como indicadores de HP (87).

La dilatación de la arteria pulmonar es un hallazgo común en la HP. En el caso de la HPTEC, hay una correlación significativa entre el tamaño de la arteria pulmonar principal y la PAPm, pero no con las RVP (88). La relación entre el diámetro de la arteria pulmonar principal y la aorta ascendente mayor de 1 tiene una fuerte correlación con la PAPm, particularmente en pacientes menores de 50 años (89). A diferencia de la HP secundaria a etiología no trombótica, los pacientes con HPTEC presentan con frecuencia una dilatación asimétrica de las ramas pulmonares principales (90). En la ventana pulmonar, los vasos segmentarios y subsegmentarios son de menor tamaño comparados con los bronquios a los que acompañan. El material tromboembólico crónico tiene un aspecto totalmente diferente al del TEP (91). El trombo intraluminal puede causar obstrucciones completas, o puede adherirse a la pared vascular y aparecer como engrosamientos lineares o nodulares de



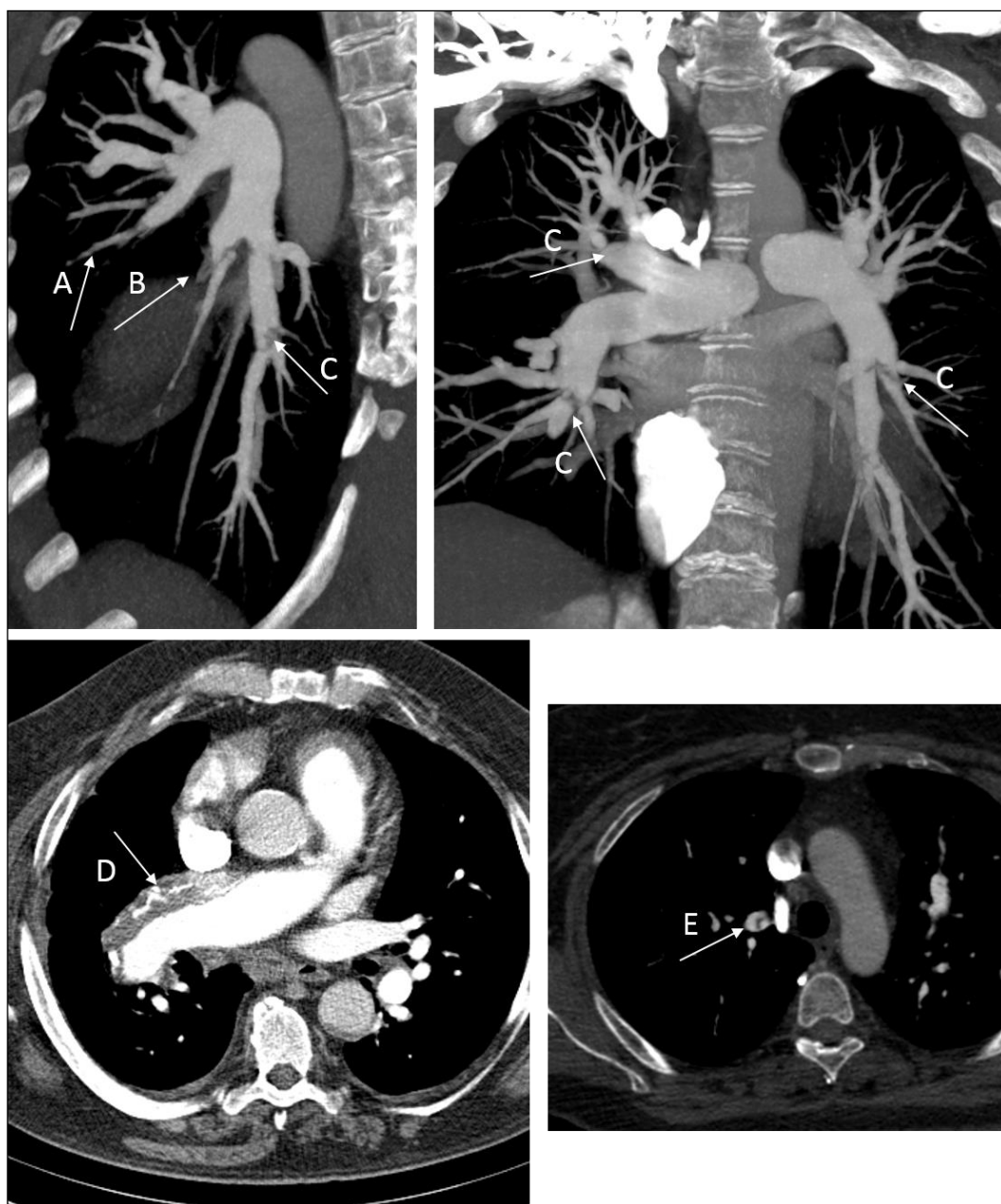
la pared (92). La recanalización incompleta de una arteria previamente ocluida da lugar a bandas fibrosas, membranas o *webs* y estenosis que pueden acompañarse de dilataciones postestenóticas (93). Estas estructuras fibrosas, que aparecen como finas líneas hipodensas rodeadas de contraste, son más frecuentes en las arterias lobares y segmentarias. A veces, el trombo crónico puede calcificarse (Figura 7).

Con frecuencia, existe hipertrofia de las arterias bronquiales y no bronquiales (frénicas inferiores, intercostales, mamarias internas, torácica lateral) y de arterias sistémicas transpleurales. El hallazgo de este flujo colateral broncopulmonar aumentado puede ayudar a distinguir pacientes con HPTEC de pacientes con HPA (94). La perfusión heterogénea da lugar, en el parénquima pulmonar, a una opacidad distinta según el área y su perfusión. Las áreas con imagen de vidrio deslustrado mezcladas con áreas de señal normal dan lugar al patrón en mosaico visto frecuentemente en la HPTEC pero no específico de ella (90, 95, 96) (Figura 8).

Existen varias condiciones, como el sarcoma arterial pulmonar, la vasculitis de grandes vasos, la fibrosis mediastínica, la compresión vascular extrínseca, la trombosis *in situ* asociada con la HPA y la HP secundaria a cardiopatías congénitas y las anomalías congénitas de las arterias pulmonares, que pueden imitar a la HPTEC (79-81, 97-101). El angio-TAC es particularmente útil para establecer el diagnóstico diferencial con estas patologías (102).

El angio-TAC no es la prueba de elección para el estudio de la anatomía y función del VD, incluso en los estudios sincronizados con el ECG. Sin embargo, puede ver fácilmente la dilatación del VD (103). Una relación mayor de 1:1 entre el diámetro transversal del VD y el diámetro transversal del VI indica dilatación del VD y puede servir como un marcador no invasivo de la severidad hemodinámica y la disfunción del VD. El grosor de la pared anterior del VD mayor de 4 mm indica

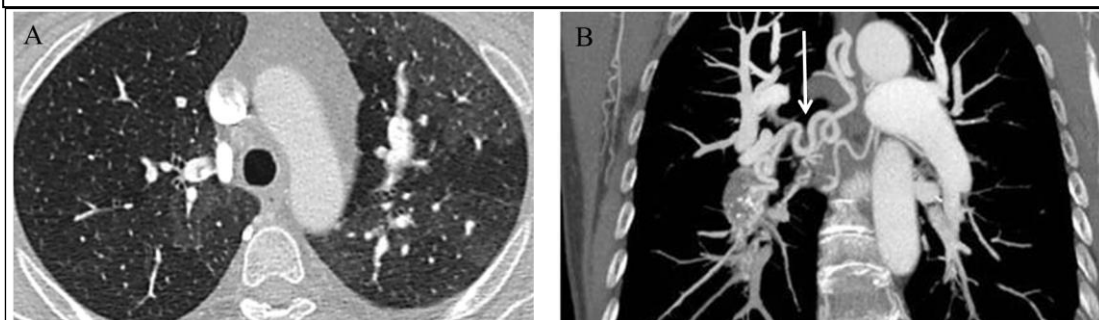
**Figura 7.** Imágenes de tomografía axial computerizada con angiografía pulmonar con distintos hallazgos de material tromboembólico crónico. A: ocupación de una arteria subsegmentaria con material fibroso y recanalización parcial. B: obstrucción completa de una rama segmentaria. C: membranas o *webs* intraluminales. D: trombo calcificado a nivel de la arteria pulmonar derecha con obstrucción de la misma. E: membrana intraluminal en un corte transversal.



hipertrofia del VD. La relación entre los diámetros de VD y VI, el espesor de la pared anterior del VD y el diámetro de la arteria pulmonar muestran correlación independiente con la PAPm (104, 105). La sobrecarga de presión en el VD causa un desplazamiento del septo interventricular. Hay una buena correlación entre el desplazamiento del septo y la PAPm en pacientes con HPTEC (106). El reflujo de contraste de la AD a la vena cava inferior y las venas hepáticas se puede ver en presencia de disfunción del VD. Este signo tiene una especificidad del 100% y sensibilidad del 90% para la detección de insuficiencia tricúspide, y también el grado de reflujo se correlaciona con la PAPm (107) (Figura 9).

La exposición a la radiación es la limitación conocida en esta prueba. Por otro lado, una limitación potencial es la falta de experiencia de quien interpreta la prueba para establecer el diagnóstico de HPTEC y la accesibilidad quirúrgica. Por ello, se trata de una herramienta diagnóstica tremendamente útil, pero en centros con gran experiencia en su interpretación.

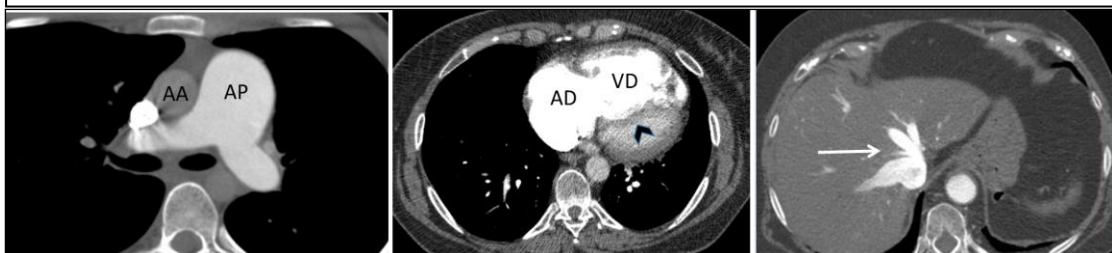
**Figura 8.** Tomografía axial computerizada de un paciente con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. A: patrón en mosaico en el parénquima pulmonar (las áreas negras corresponden a zonas hipoperfundidas). B: colaterales bronquiales irrigando zonas hipoperfundidas (flecha blanca).



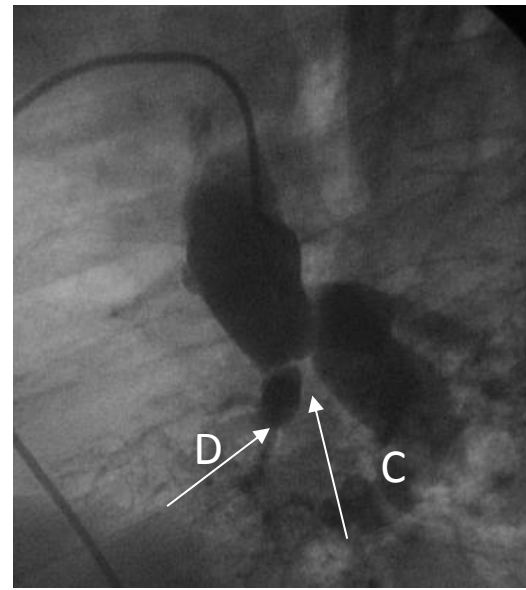
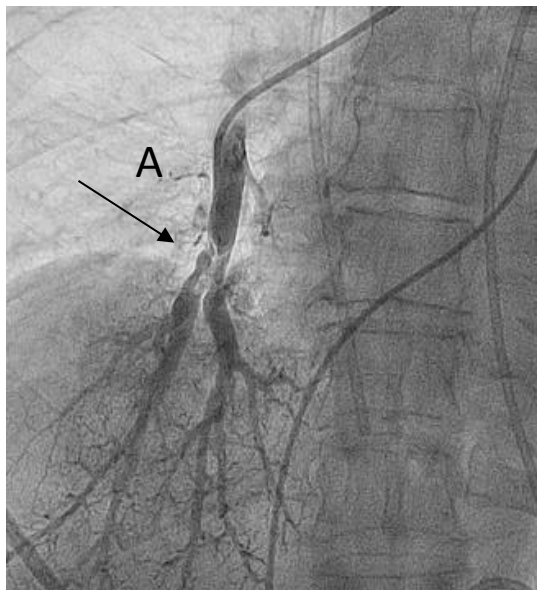
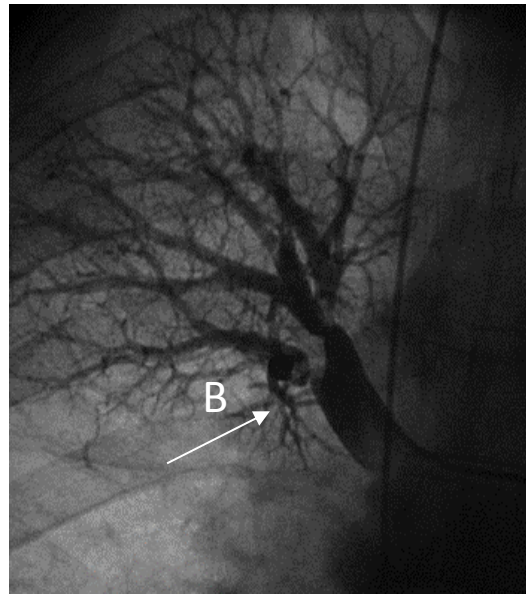
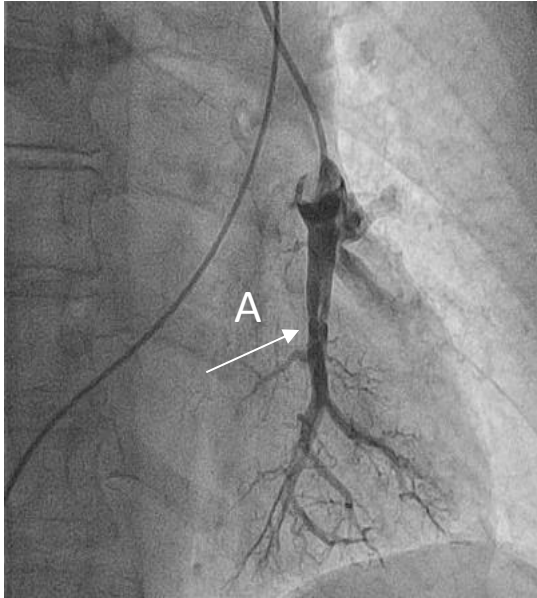
El **cateterismo cardiaco derecho** es una herramienta diagnóstica esencial, puesto que establece el diagnóstico de HP cuando la PAPm  $\geq 25$  mmHg. Pero además, la cifra de RVP preoperatorias y tras la cirugía es un predictor del pronóstico a largo plazo (108).

Históricamente, la **arteriografía pulmonar** selectiva en proyecciones anteroposterior y lateral ha sido el estudio estándar para el diagnóstico y confirmación de HPTEC. Es la prueba de referencia para la comparación con otros estudios de imagen (109-111) y hasta hoy es la herramienta *gold standard* en el proceso diagnóstico de la HPTEC. El complejo proceso de organización, recanalización y retracción del coágulo da lugar a obstrucciones de forma cóncava, irregularidades en la íntima y bordes festoneados, membranas intravasculares (*webs and bands*), estenosis y dilataciones postestenóticas, estrechamientos y oclusiones vasculares abruptas (112). En cada paciente aparecen varios tipos de lesiones y suelen ser bilaterales (Figura 10). La poca perfusión subpleural en la fase capilar de la angiografía pulmonar podría estar relacionada con vasculopatía distal y se ha asociado con el peor resultado quirúrgico en pacientes con HPTEC (113). La angiografía, además, establece el criterio de operabilidad.

**Figura 9.** Hallazgos frecuentes en la tomografía axial computerizada de pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Dilatación de la arteria pulmonar principal (AP) en comparación con la aorta ascendente (AA); dilatación de AD y VD e hipertrofia de VD; desplazamiento del septo interventricular (punta de flecha negra); reflujo de contraste a venas suprahepáticas (indicativo de aumento de presión en cavidades derechas).



**Figura 10.** Distintos hallazgos en la arteriografía pulmonar con catéter del material tromboembólico. A: bandas de tejido fibroso ocupando parte de la luz del vaso; B: membranas o *webs* con estenosis a la salida de las ramas segmentarias del lóbulo superior derecho; C: estenosis con dilatación postestenótica; D: oclusión total de una rama segmentaria.



En la actualidad, otras técnicas se están incorporando al diagnóstico de la HPTEC (114). La **RNM** tiene la ventaja de la ausencia de radiación, la reconstrucción en tres dimensiones y la posibilidad de valorar de forma no invasiva la situación hemodinámica. La **tomografía de coherencia óptica** es una técnica invasiva con catéter que aporta imágenes de alta resolución en dos dimensiones de la vasculatura pulmonar y detalles casi histológicos de la pared vascular. Aunque su uso intracoronario ha sido introducido en la práctica clínica, no ha ocurrido lo mismo en el estudio del árbol vascular pulmonar, y la literatura a este respecto es escasa. Un pequeño estudio de 31 pacientes demostró la potencial factibilidad de la técnica para distinguir la HPTEC de la HAP (115). La **angiografía rotacional** puede obtener imágenes en tres dimensiones de alta resolución. Aunque la calidad de imagen es inferior a la del TAC convencional, la posibilidad de abarcar un gran volumen en un solo corte puede ayudar como guía en intervenciones como la angioplastia pulmonar.

El conocimiento de la historia natural y los mecanismos fisiopatológicos implicados en la HPTEC continúa creciendo. Las técnicas de imagen son un componente integral en la evaluación de la HPTEC, aunque la disponibilidad de la tecnología necesaria, la experiencia del equipo médico asistencial, factores tecnológicos como la invasividad y la exposición a radiación y la relación coste-efectividad influyen, finalmente, en el diagnóstico de la enfermedad (114).

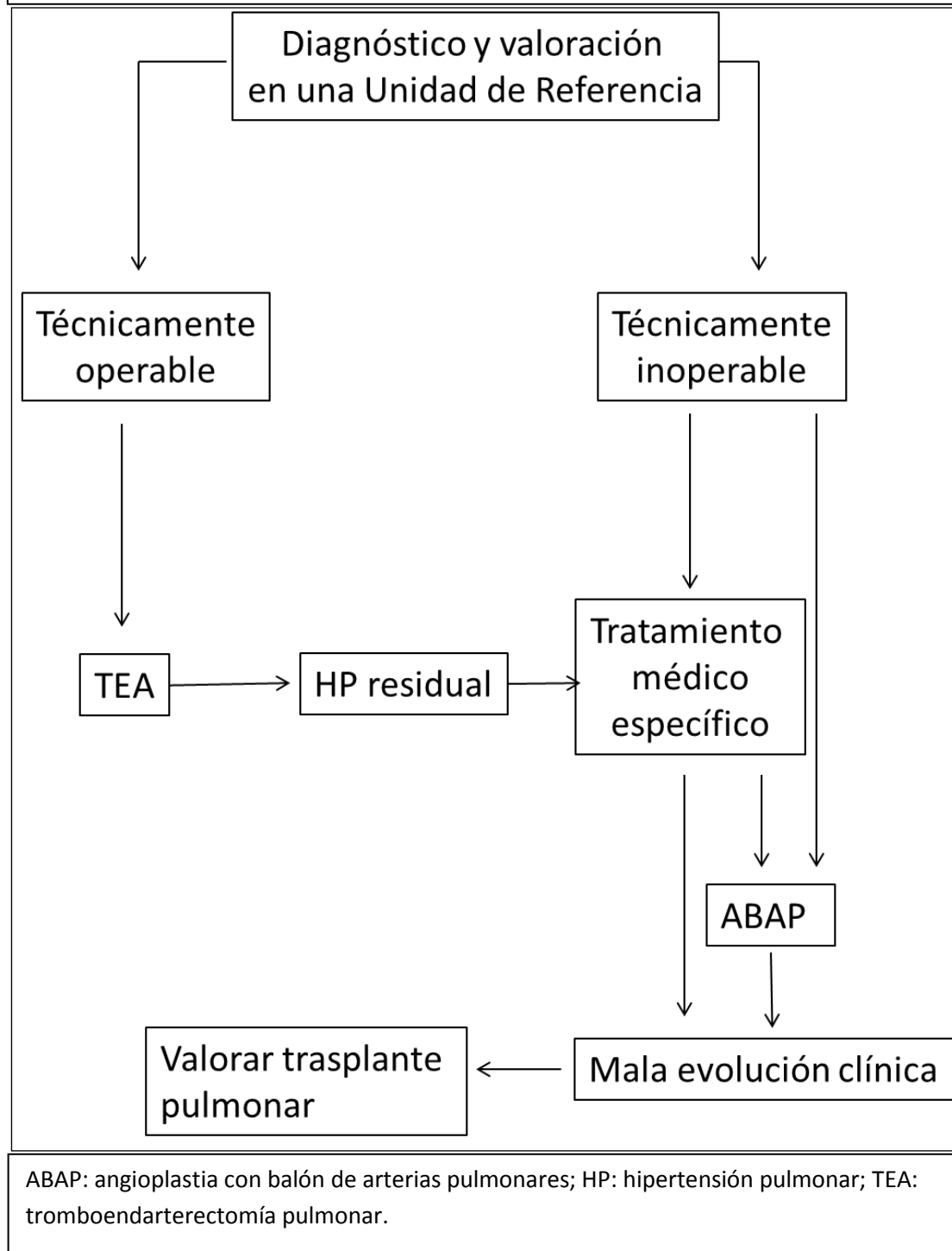
## **1.4. Tratamiento de la HPTEC**

### **1.4.1. Tratamiento quirúrgico. Tromboendarterectomía pulmonar**

El tratamiento de elección para la HPTEC es la tromboendarterectomía pulmonar (TEA) con una clase de recomendación I y nivel de evidencia C (Figura

11) (1). El objetivo de la cirugía es la extracción del material obstructivo y la disminución de forma inmediata de las RVP.

**Figura 11.** Algoritmo de tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. (Adaptado de las guías clínicas para manejo de la HP de las Sociedades Europeas de Cardiología y Neumología) (1).



La operabilidad de los pacientes con HPTEC está determinada por múltiples factores, no todos ellos fáciles de estandarizar, que se refieren a la comorbilidad del paciente, la experiencia del equipo quirúrgico y la disponibilidad de recursos. Los criterios generales incluyen el diagnóstico de HP, la clase funcional II-IV de la WHO y la accesibilidad del trombo en las arterias pulmonares principales, lobares o segmentarias (1).

El desarrollo de la técnica corresponde a la Universidad de California, San Diego. La primera endarterectomía se realizó en 1970 y fue publicada por Moser y Braunwald en 1973 (116). En 1980, Daily *et al.* publicaron la experiencia de este grupo con tan solo 3 pacientes (117). Jamieson *et al.* comunicaron en el año 2003 la serie de 1500 pacientes sentando las bases actuales de la cirugía (118). En los años 90, comenzó el desarrollo de los grupos europeos con más experiencia actualmente, con P. Dartavelle en Francia, E. Mayer en Alemania, J. Dunning en Reino Unido y A. M. D'Armini en Italia.

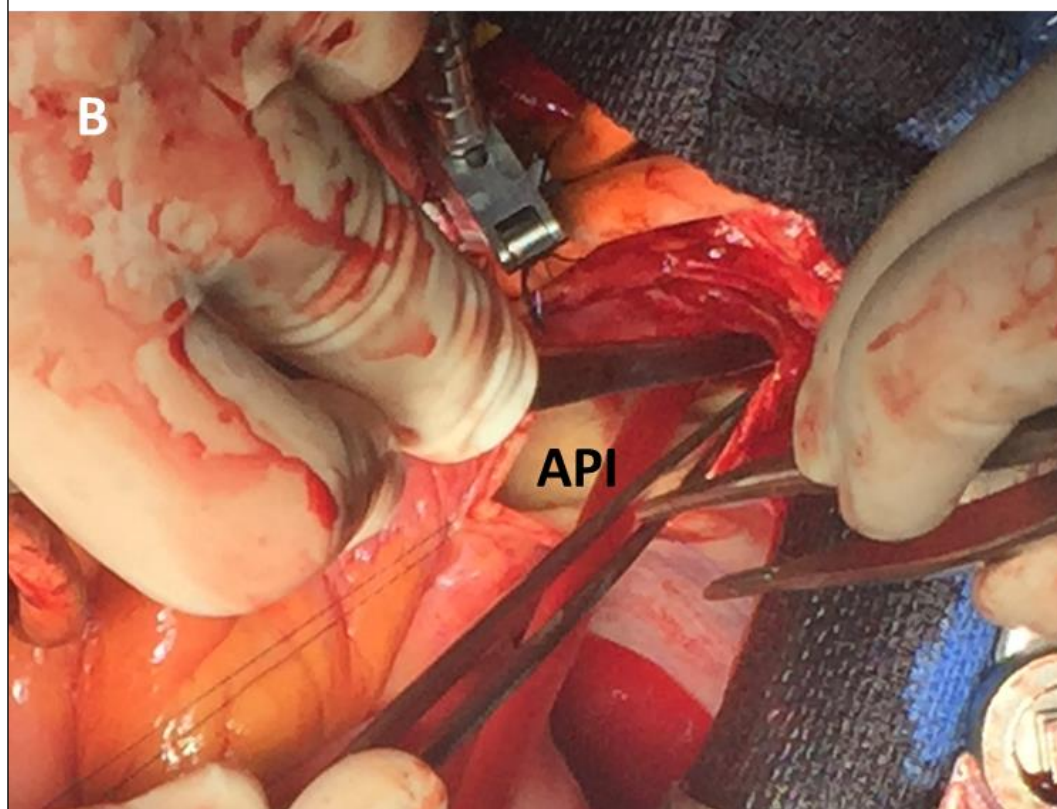
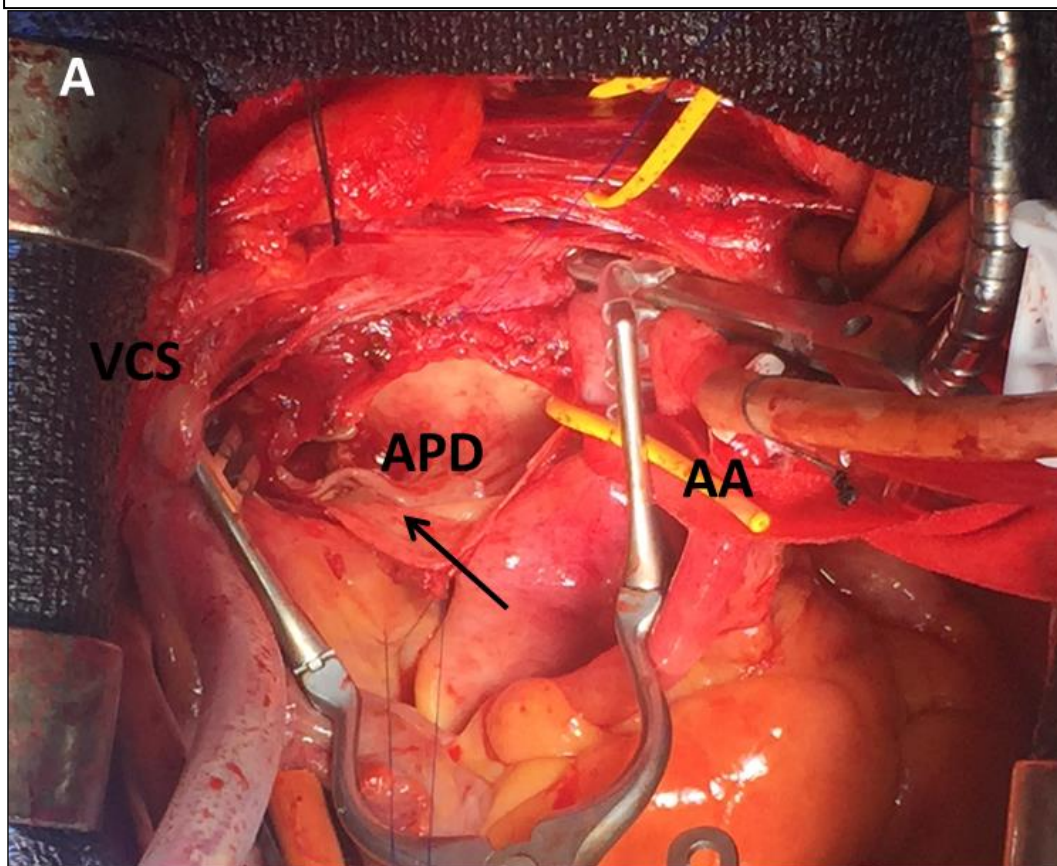
La dificultad del procedimiento reside en la anatomía y fisiología de la circulación pulmonar: la localización de las arterias en el tórax, el flujo aproximado de 5 l/min, el fino grosor de la pared arterial y la circulación doble desde arterias pulmonares y arterias bronquiales colaterales. El procedimiento sigue cuatro principios básicos: 1) la TEA debe ser bilateral debiendo acceder a ambos pulmones por esternotomía media; 2) se necesita una visión perfecta del árbol vascular pulmonar con *bypass* cardiopulmonar y periodos de parada circulatoria, normalmente de 20 minutos, protegidos con hipotermia a 20 °C; 3) la identificación del plano correcto de disección es crucial; y 4) es esencial que la endarterectomía sea completa. Guiados por las pruebas de imagen obtenidas en el preoperatorio, la disección comienza proximalmente en el plano de la íntima u, ocasionalmente, en la



media cuando el vaso proximal tiene un aspecto normal. Este plano de disección se sigue cuidadosamente hasta que se alcanza el tejido fibroso y consistente de vasos segmentarios y subsegmentarios. Entonces se realiza una endarterectomía completa de cada rama segmentaria y subsegmentaria donde la enfermedad está presente. La TEA se lleva a cabo durante periodos de parada circulatoria de aproximadamente 20 minutos, que se interrumpen con periodos de perfusión de 10 minutos para reducir al máximo el daño de la parada. El aspecto más importante de la intervención es lograr una endarterectomía completa, retirando el material trombótico más distal. La retirada del material proximal sin llegar a una endarterectomía de ramas distales no cura la enfermedad y no disminuye suficientemente las RVP. Una vez que la TEA ha sido completada en ambos pulmones, se restablece la circulación y se calienta al paciente hasta normotermia (Figura 12).

A pesar de la información que aportan las pruebas de imagen preoperatorias, no hay una concordancia absoluta con lo que se encuentra finalmente en el campo quirúrgico. El mismo grupo de la Universidad de California estableció una clasificación anatomoquirúrgica en función de dónde comenzaban las lesiones obstructivas (119); su importancia está en su valor pronóstico. La reciente actualización de esta clasificación, realizada por el mismo grupo, establece 4 niveles de enfermedad pulmonar oclusiva (Figura 13) (120). El nivel O es la falta de enfermedad. El nivel I indica que el material obstructivo y el plano de disección comienzan, al menos, en una de las ramas pulmonares principales. El nivel IC es la obstrucción de una rama pulmonar con falta de perfusión completa en un pulmón. En el nivel II, el tejido fibroso comienza en ramas lobares. En el nivel III, la enfermedad es más distal, comenzando en ramas segmentarias. En este caso, el plano de endarterectomía debe ser cuidadosa y minuciosamente encontrado en cada rama

**Figura 12.** A: arteriotomía pulmonar derecha con material tromboembólico (flecha negra). B: arteriotomía pulmonar izquierda con una imagen de una arteria principal normal y enfermedad a nivel distal.

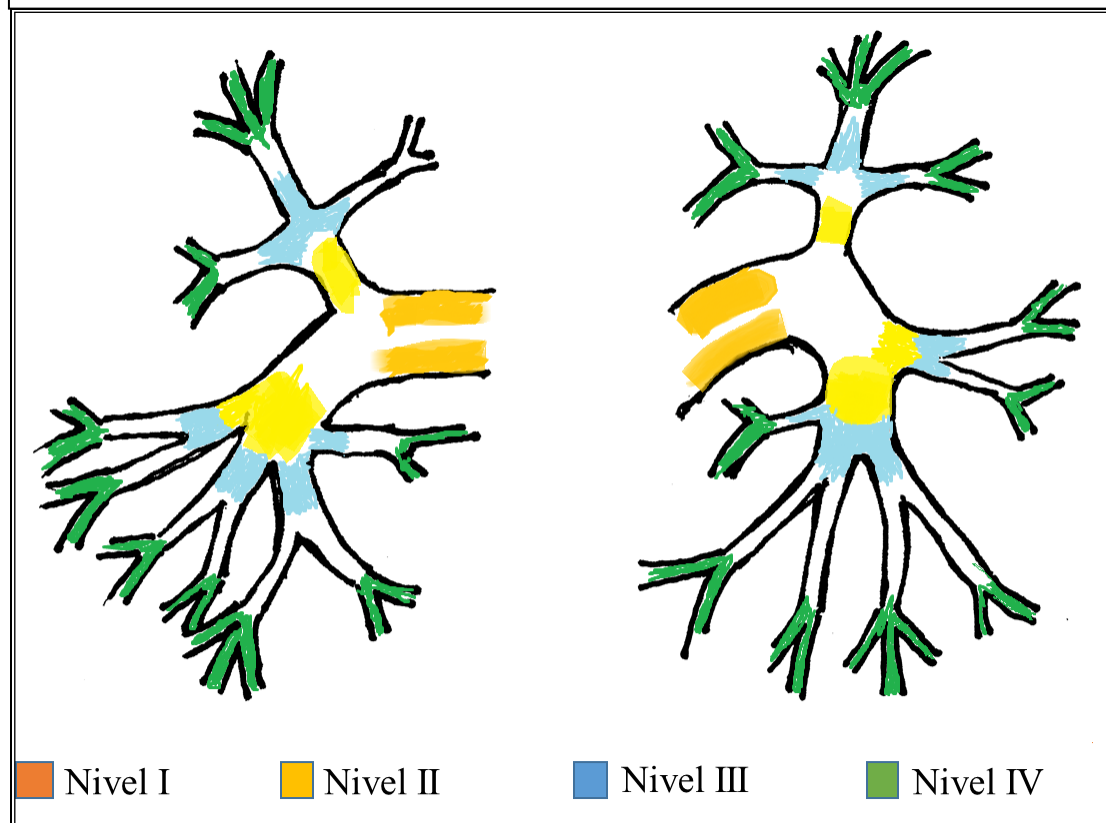


AA: aorta ascendente; APD: arteria pulmonar derecha; API: arteria pulmonar izquierda; VCS: vena cava superior.

segmentaria. En este nivel es más importante aún la experiencia del cirujano. El nivel IV simboliza la enfermedad que comienza solo en arterias subsegmentarias. Esta es la situación más demandante, en la que la endarterectomía puede ser muy difícil y se necesita gran experiencia quirúrgica. De hecho, la enfermedad a este nivel se considera inoperable en la mayoría de centros. En las Figuras 14 y 15 se muestran distintos ejemplos de material extraído y el nivel que afectaba.

Los datos aportados por los distintos grupos quirúrgicos, y en concreto por el Registro Internacional, sitúan la TEA como tratamiento de elección y curativo en la HPTEC (1, 11). El Registro Internacional recogió una mortalidad del 4,7% sobre 386 pacientes intervenidos con TEA entre 2007 y 2009. En los pacientes evaluados 1 año tras la cirugía, las RVP medias disminuyeron de 698 a 235  $\text{dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  y la distancia

**Figura 13.** Niveles de afectación de la enfermedad tromboembólica en el árbol vascular pulmonar. Ilustración cedida por su autor: José María Cortina Romero.

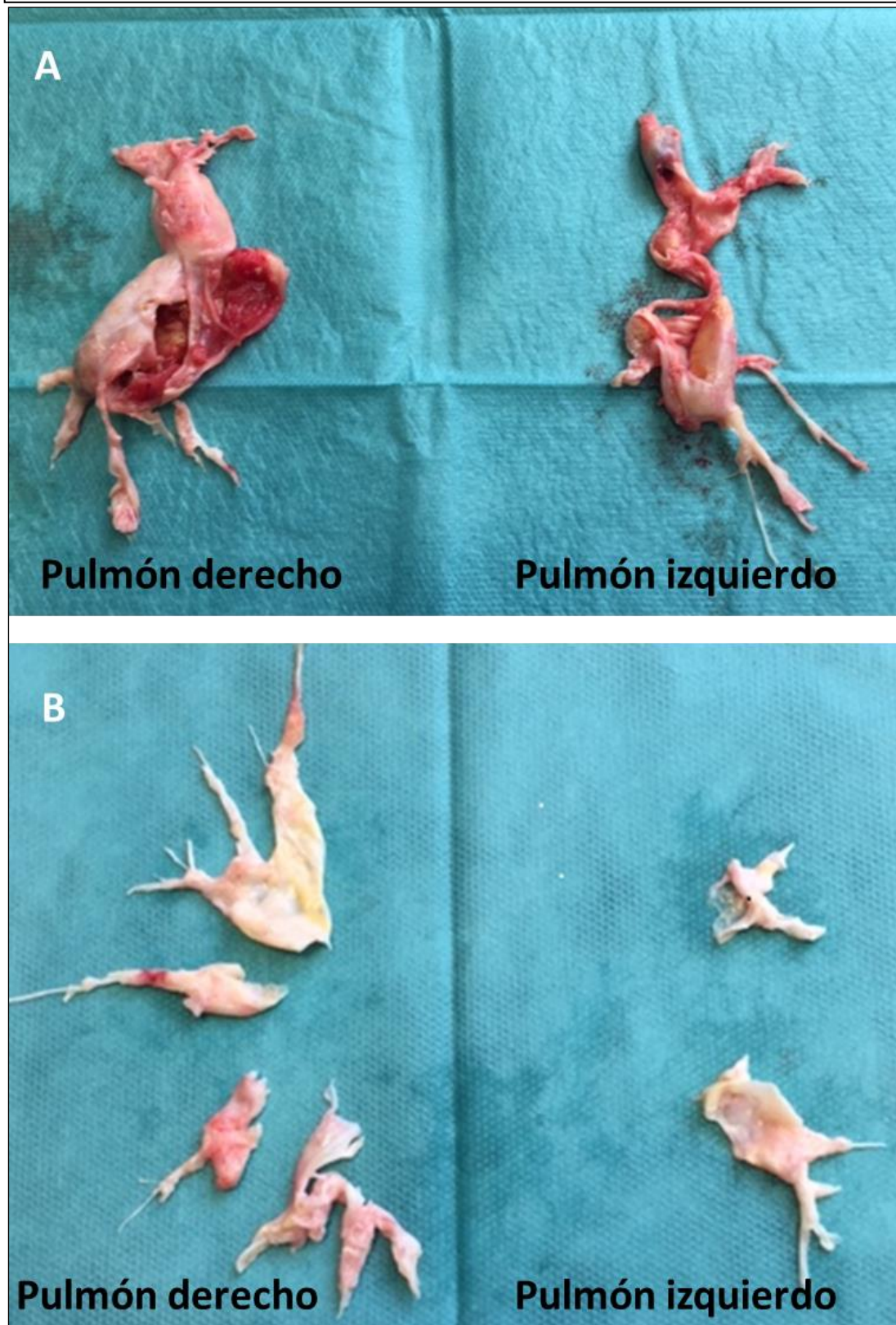




**Figura 14.** Material tromboembólico obtenido de un paciente con HPTEC. En el pulmón derecho, la afectación es a nivel I con un gran trombo en la rama principal derecha (flecha negra) y material fibroso extendiéndose por ramas lobares y segmentarias. En el pulmón izquierdo, la afectación es a nivel III con material solo en ramas segmentarias.



**Figura 15.** A: material tromboembólico a nivel II en el pulmón derecho y III en el izquierdo. B: ejemplo de material extraído a nivel III en ambos pulmones.



recorrida en el TM6M aumentó de 362 a 459 m. La clase funcional mejoró en la mayor parte de pacientes, pasando de clase III/IV a clase I/II.

### 1.4.2. Tratamiento médico

El tratamiento médico óptimo para la HPTEC consiste en anticoagulación, más diuréticos y oxígeno en casos de fallo cardíaco o hipoxemia (1). El objetivo de la anticoagulación es prevenir la trombosis arterial pulmonar *in situ* y los tromboembolismos venosos recurrentes (121). El tratamiento debe continuar a lo largo de la vida del enfermo, incluso después de la TEA (1). Aunque no existen estudios controlados aleatorizados de anticoagulantes en la HPTEC, la experiencia con los antagonistas de la vitamina K indica que el riesgo de TEP recurrentes o TVP es bajo. Las limitaciones más importantes a la hora de su uso son: el estrecho rango terapéutico, las interacciones con alimentos y otros fármacos y la necesidad de test de laboratorios repetidos (122). Hoy en día, muchos pacientes están recibiendo nuevos anticoagulantes orales, pero no hay ensayos clínicos de la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la HPTEC hasta la fecha.

En los últimos años, los fármacos que actúan en las vías implicadas en la patología de la HAP se están estableciendo, en la práctica clínica, como tratamiento médico de la HPTEC (123, 124). Los hallazgos histológicos similares entre la HAP y la vasculopatía distal de la HPTEC sustentan la evaluación de estas terapias en la HPTEC (125) (Figura 16).

La endotelina 1 es un poderoso vasoconstrictor secretado por las células endoteliales. Los niveles de endotelina 1 está elevados en la HAP y la HPTEC (126-130), y hay evidencia reciente que sugiere su potencial papel en la proliferación de las células musculares lisas dentro del trombo crónico de la HPTEC, al igual que

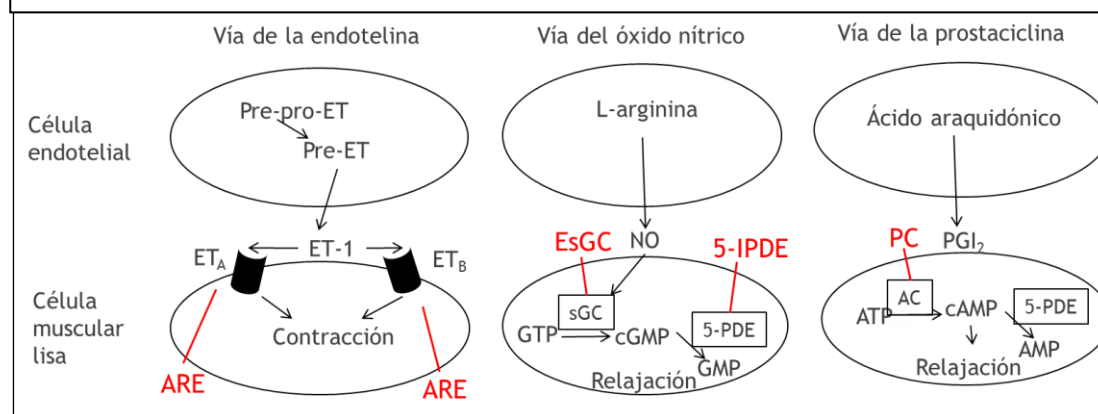


en la arteriopatía distal (131). Los **antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE)** actúan bloqueando los receptores A de forma selectiva, o A y B no selectivamente, previniendo la vasoconstricción y la acción proliferativa de la endotelina 1 (123, 124, 132).

La prostaciclina, un potente vasodilatador que puede inhibir la agregación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas, se produce en las células endoteliales (133). Los niveles de prostaciclina está reducidos en la HAP y, por ello, **fármacos análogos de la prostaciclina** han sido utilizados en esta patología (123, 124, 132).

El NO, un vasodilatador endógeno producido en el endotelio, inhibe la agregación plaquetaria y el crecimiento de las células musculares lisas (47, 48).

**Figura 16.** Vías de relación entre la célula endotelial y la célula muscular lisa. En rojo, los tipos de fármacos y su lugar de actuación.



AMP: monofosfato de adenosina; ARE: antagonistas de la endotelina 1; ATP: trifosfato de adenosina; cAMP: monofosfato de adenosina cíclico; cGMP: monofosfato de guanosina cíclico; EsGC: estimuladores de la guanilato ciclasa soluble; ET: endotelina; GMP: monofosfato de guanosina; 5-IPDE: inhibidores de la 5 fosfofodiesterasa; PC: análogos de la prostaciclina; 5-PDE: 5 fosfodiesterasa; PGI<sub>2</sub>: prostaciclina; sGC: guanilato ciclasa soluble.

El NO activa la sGC para sintetizar el cGMP, una molécula secundaria que finalmente conduce a una disminución del calcio intracelular y a la relajación del músculo liso. Los niveles de NO y sus metabolitos están reducidos en los pacientes con HAP (47, 48). **Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (5-IPDE)** impiden la degradación del cGMP, mientras que **los estimuladores de la sGC**, como el riociguat, aumentan la síntesis de cGMP (123, 124). No existen estudios sobre la vía de la prostaciclina o el NO en la HPTEC, y la ausencia de modelos animales dificulta la investigación de su fisiopatología. El uso racional de análogos de la prostaciclina, 5-IPDE y riociguat en la HPTEC depende de la semejanza entre la fisiopatología de la HAP y la HPTEC.

Pequeños estudios, no controlados, de fármacos para la HAP se han llevado a cabo en pacientes con HPTEC. Entre los fármacos se incluía bosentán (134-136), un ARE, treprostinil (137) y epoprostenol (138-140), análogos de la prostaciclina, y sildenafil, un 5-IPDE (141). Estos estudios están limitados por el número pequeño de pacientes, la falta de randomización y, en varios de ellos, la ausencia de una población control.

Los datos de eficacia farmacológica de los principales estudios controlados y aleatorizados en pacientes con HPTEC se muestran resumidos en la Tabla 3 (49, 142-144). La eficacia y seguridad del ARE bosentán fueron evaluadas en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el estudio BENEFIT (142). Los pacientes seleccionados ( $n = 157$ ) tenían HPTEC inoperable sintomática (WHO II-IV), un TM6M  $<450$  m, mPAP  $\geq 25$  mmHg, PCP  $<15$  mmHg y RVP  $\geq 300$  dinas·s·cm<sup>-5</sup> en reposo. Los pacientes se aleatorizaron a placebo o a bosentán. Después de 16 semanas de tratamiento, las RVP, resultado primario, disminuyeron en los pacientes tratados con bosentán y aumentaron en la población de placebo. Sin embargo, no



hubo diferencia significativa en el TM6M, el otro resultado primario sometido a estudio. Tampoco hubo diferencia significativa en el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico con bosentán versus placebo.

El ARE macitentán ha sido investigado en otro estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo: el estudio MERIT-1 (144). Los resultados se han publicado en octubre de 2017. El estudio incluyó 80 pacientes con HPTEC inoperable; los pacientes incluidos estaban en clase funcional II-IV de la WHO, con RVP de al menos  $400 \text{ dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  y una distancia recorrida de 150-450 m en el TM6M. A las 16 semanas, las RVP habían disminuido significativamente en los pacientes tratados con macitentán respecto al grupo placebo, resultado primario a analizar. Además, a las 24 semanas, la distancia recorrida en el TM6M, resultado secundario sometido a análisis, había aumentado significativamente en este mismo grupo.

<b>Tabla 3.</b> Estudios aleatorizados y controlados del efecto del tratamiento médico en la HPTEC.							
Fármaco	Duración (semanas)	N	CF	TM6M		RVP	
				Basal (m)	Cambio (m)	Basal ( $\text{dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ )	Cambio ( $\text{dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ )
Bosentán (142)	16	157	II-IV	342	+2	783	-24%*
Macitentán (144)	24	80	II-IV	352	+34*	957	-16%*
Sildenafil (143)	12	19	II-IV	339	+18	734	-27%*
Riociguat (145)	16	261	II/IV	347	+46*	787	-31%*
Treprostinil (146)	24	105	II/IV	304	+46*	827	-33%*
CF: clase funcional; RVP: resistencias vasculares pulmonares; TM6M: test de la marcha de 6 minutos.							

La eficacia del sildenafil, un 5-IPDE, fue evaluada en un estudio piloto aleatorizado, controlado con placebo, en 19 pacientes con HPTEC inoperable o residual tras la TEA. Las características de la población fue clase funcional II-IV y un TM6M entre 100 y 450 m (143). Los pacientes fueron aleatorizados a sildenafil o a placebo durante 12 semanas. Pasado ese tiempo, el cambio en el TM6M respecto al basal no difirió significativamente en ningún grupo, pero se observó una mejoría en las RVP en el grupo de sildenafil.

La eficacia y seguridad del riociguat, estimulador de la guanilato ciclasa soluble, fue testada en el estudio CHEST-1, fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (145). Los pacientes ( $n = 261$ ) tenían HPTEC inoperable, como se validó prospectivamente por un comité de cirujanos expertos en TEA, o HP residual o recurrente tras la TEA. El TM6M estaba entre 150 y 450 m, las RVP  $>300$  dinas.s.cm<sup>-5</sup> y la PAPm  $\geq 25$  mmHg. Los pacientes elegidos se randomizaron a recibir placebo o riociguat. Después de 16 semanas, el TM6M, resultado primario, había aumentado desde el basal una media de 39 m en el grupo de riociguat comparado con 6 m de descenso en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Las RVP, resultado secundario, disminuyeron en 246 dinas.s.cm<sup>-5</sup> ( $p < 0,001$ ). Además, más pacientes del grupo de riociguat mejoraron o estabilizaron su clase funcional (33% y 62% respectivamente) comparado con el grupo placebo (15% y 78% respectivamente;  $p = 0,003$ ), aunque no hubo diferencia significativa en la incidencia de episodios de empeoramiento clínico. Basándose en los resultados del estudio CHEST-1, el riociguat fue aprobado para su uso, en Europa, en el tratamiento de adultos en clase funcional II/III de la WHO e HPTEC inoperable o residual/recurrente tras la TEA.

Los pacientes que completaron el estudio CHEST-1 se eligieron para participar en un estudio abierto a largo plazo CHEST-2 (50, 51). Finalmente, 237 pacientes entraron en esta extensión y recibieron riociguat. El objetivo primario del CHEST-2 fue evaluar la seguridad a largo plazo del fármaco durante un tiempo medio de 83 semanas. Un análisis somero de la eficacia mostró que el incremento en el TM6M se mantenía como en el estudio previo. La supervivencia estimada a un año sin empeoramiento clínico fue del 88%, con una supervivencia total del 97%. Los resultados a 2 años se han conocido recientemente (51). El aumento en el TM6M con respecto al basal es  $+52 \pm 66$  m a 1 año y  $+50 \pm 68$  m a 2 años. La supervivencia estimada a 2 años es del 93%.

En el congreso de la European Society of Cardiology celebrado en agosto de 2017, se comunicaron los resultados con el último estudio diseñado, en este caso, para evaluar la eficacia del treprostinil, un análogo subcutáneo de la prostaciclina (146). Se trata de un estudio fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado y multicéntrico. 105 pacientes con HPTEC grave y no operable fueron aleatorizados a dosis bajas o elevadas de treprostinil subcutáneo en varios centros de referencia. A las 24 semanas, el TM6M, resultado primario, había aumentado una media de 45 m en el grupo de dosis alta frente a 4 m en los de dosis menor ( $p = 0,0003$ ). Las RVP habían disminuido una media de  $214 \text{ dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  en el grupo de dosis elevada y 73 en el grupo de dosis menor ( $p = 0,00001$ ). También disminuyó significativamente la PAPm y mejoró la clase funcional frente al grupo de dosis bajas, parámetros objetivos secundarios del estudio.

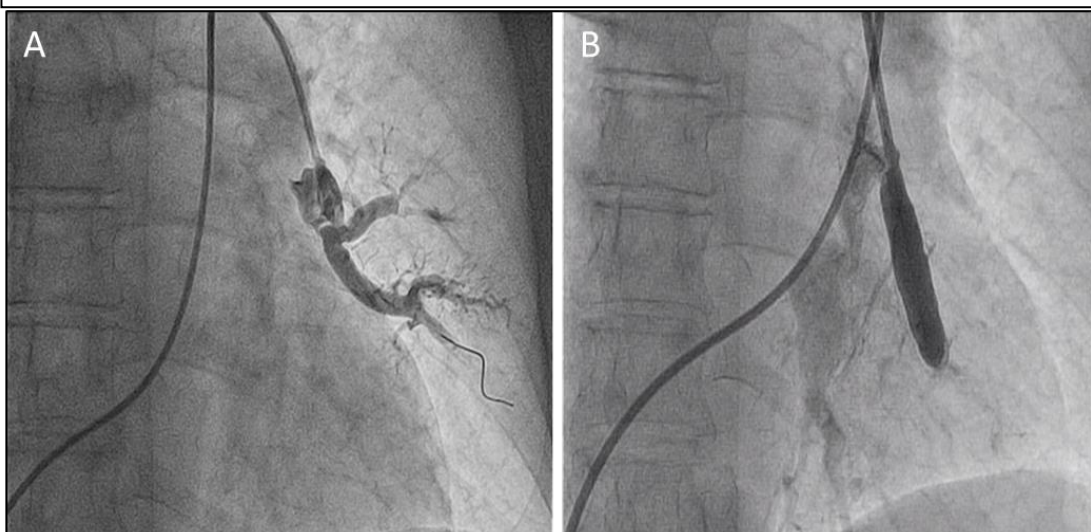
En resumen, existen 5 estudios que demuestran el beneficio hemodinámico de distintos fármacos en la HPTEC, pero solo 3 han demostrado mejoría en la tolerancia al ejercicio con un aumento en el TM6M. A día de hoy, solo uno de ellos ha sido

aprobado para su uso en HPTEC: se trata del riociguat. Las últimas guías clínicas recogen su uso en pacientes sintomáticos inoperables o con HP residual tras la TEA con una clase de recomendación 1 y nivel de evidencia B, con la condición de que haya sido valorada la operabilidad por un equipo experto en TEA.

### 1.4.3. Intervencionismo percutáneo. Angioplastia pulmonar

En el año 2001, Feinstein *et al.*, en Estados Unidos, publicaron una serie de 18 pacientes con HPTEC no operable que fueron sometidos a angioplastia con balón de las arterias pulmonares (ABAP) (147). A pesar de un descenso significativo en la PAPm, la morbilidad de la técnica fue muy alta. Recientemente, investigadores japoneses han modificado la técnica usando balones más pequeños, limitando el número de inflados por balón en cada sesión a 1 o 2 segmentos y usando técnicas de imagen intravascular (148-150). Se necesita una media de 4,8 sesiones por paciente para mejorar los parámetros de función del VD (151). Una aproximación cuidadosa, tratando un lóbulo cada vez y ajustando el tamaño del balón, ha reducido la incidencia de edema de reperfusión a 2% en determinados centros (152) (Figura 17).

**Figura 17.** A: guía progresada más allá de una lesión obstructiva. B: inflado del balón de angioplastia sobre la lesión.



Sugimura *et al.* realizaron ABAP en 12 pacientes con HPTEC distal en tratamiento con prostanoides, sildenafil y/o bosentán (150). Los parámetros hemodinámicos mejoraron y la supervivencia fue mayor que en los controles históricos. Kataoka *et al.* (148) realizaron ABAP en 29 pacientes con HPTEC inoperable, la mayoría de ellos habían sido tratados con ARE, 5-IPDE o prostanoides. La clase funcional, los niveles de BNP y la hemodinámica mejoraron en el seguimiento; la medicación no cambió en la mayoría de pacientes. Es de reseñar que los efectos hemodinámicos se lograron tiempo después de la ABAP.

Poco después de que estos estudios fueran publicados, Andressen *et al.* (153) comunicaron los resultados de la ABAP para arterias segmentarias o subsegmentarias en 20 pacientes en Noruega con enfermedad inoperable o HP persistente tras la TEA. La clase funcional y los valores hemodinámicos mejoraron significativamente, pero la mortalidad periprocedimiento fue del 10% y el edema de reperfusión ocurrió en 7 pacientes. Después de 51 meses de seguimiento, el 85% de los pacientes estaban vivos. Otras tres publicaciones en centros europeos, uno con 37 pacientes (154) y otros dos con 9 pacientes cada uno (155, 156), describieron mejoría en la PAPm, la capacidad al ejercicio y la clase funcional tras la ABAP, con pocas complicaciones.

Varios centros japoneses han descrito mejoría en la hemodinámica, síntomas y capacidad de ejercicio tras la ABAP, con baja incidencia de complicaciones y mortalidad tras el procedimiento (151, 157-163), con seguimientos de un año alguno de ellos (157, 158, 162). Uno de ellos describió los resultados en HPTEC usando tratamiento médico (incluyendo anticoagulantes y vasodilatadores pulmonares), TEA o ABAP (158). A pesar de los parámetros hemodinámicos basales significativamente peores, los pacientes tratados con terapias intervencionistas (TEA o ABAP) tuvieron

una supervivencia significativamente mayor a los 5 años que los tratados médicamente (98% versus 64% respectivamente;  $p < 0,0001$ ).

Los datos comparando los resultados de la TEA en pacientes operables con esos tratados con ABAP en pacientes inoperables sugieren que la eficacia y seguridad de los dos procedimientos son similares en sus poblaciones tratadas (164). Además de la mejoría hemodinámica y la capacidad funcional, hay evidencia de que la ABAP mejora la función del VD (163, 165-168).

Es difícil comparar los resultados entre países por la diferencia en la selección de pacientes y procedimientos y las diferencias entre los pacientes. Hasta la fecha, se estima que unos 600 pacientes han sido tratados en Europa (169).

En el momento actual, la ABAP está consolidando su posición en el algoritmo terapéutico de la HPTEC. Las guías clínicas hacen hincapié en la importancia de llevar a cabo este procedimiento, al igual que la TEA, en centros expertos y con un volumen alto de pacientes (1). Esta recomendación es importante porque la ABAP es un procedimiento complejo no exento de riesgo. La angioplastia estaría indicada, a día de hoy, en pacientes inoperables con una clase de recomendación IIb y nivel de evidencia C.

#### **1.4.4. Terapia con *extracorporeal membrane oxygenation***

La cirugía de TEA tiene una morbilidad específica, como es aquella relacionada con la revascularización de arterias pulmonares, el sangrado o edema pulmonar, o el fallo ventricular derecho por HP persistente (25, 170, 171). El edema pulmonar por reperfusión cursa con hipoxemia e infiltrados pulmonares, localizados distalmente a las áreas en las que se ha instaurado el flujo vascular mediante la endarterectomía. Aparece en entre un 5% y un 20% de los pacientes intervenidos, según las series y la definición

establecida (172). El espectro de gravedad de esta complicación varía desde las formas leves, con hipoxemia leve, hasta la insuficiencia respiratoria con criterios de distrés respiratorio grave e incluso hemorragia alveolar masiva, esta última muy poco frecuente.

Cuando el tratamiento convencional de esta morbilidad no es suficiente, puede ser necesario el soporte respiratorio o circulatorio con *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO). En el reciente Registro Internacional, el ECMO fue necesario en un 3,1% de los pacientes intervenidos con TEA (173). La terapia consiste en extraer sangre venosa del enfermo, oxigenarla con un oxigenador de membrana extracorpórea y devolverla de nuevo al paciente, bien al retorno venoso sistémico ECMO veno-veno (ECMO V-V), o bien al árbol arterial sistémico ECMO veno-arterial (ECMO V-A) (Figura 18). Es un tratamiento que debe estar disponible en las unidades de referencia para el manejo de la HPTEC (1).

## 1.5. Organización asistencial para la HPTEC

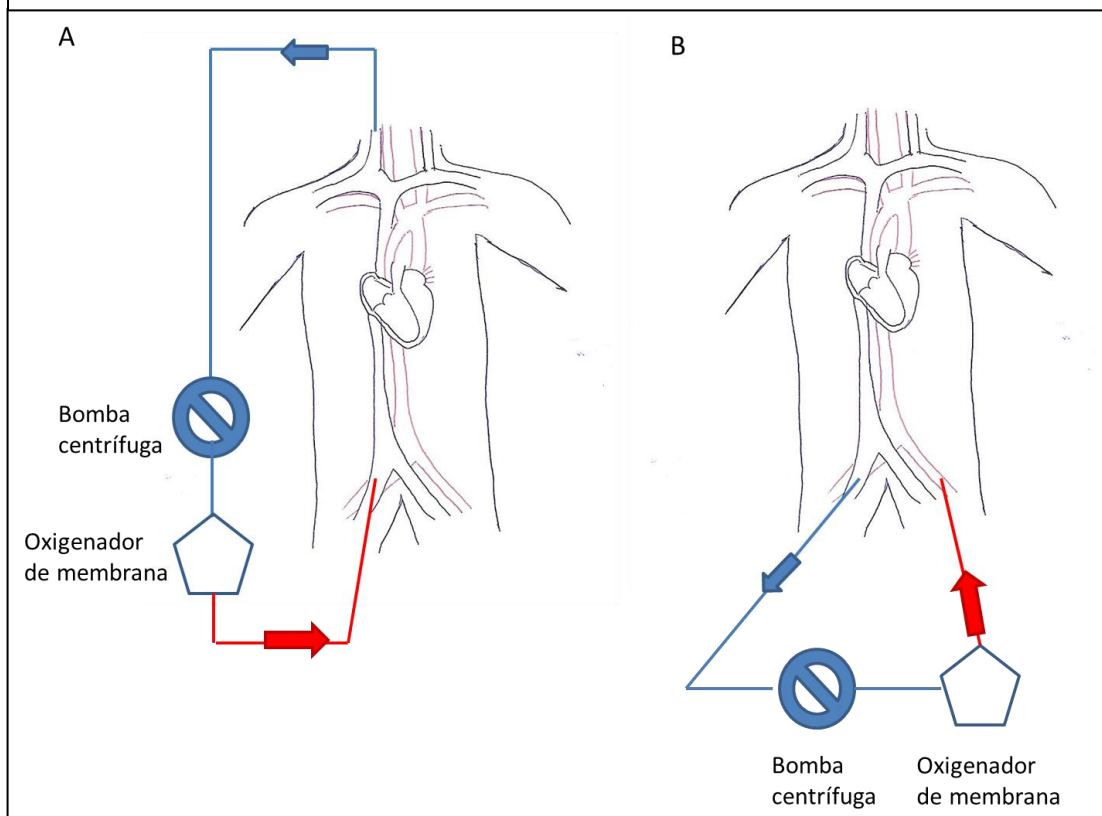
Datos de los registros alemán y francés muestran una incidencia anual de HPTEC de 4 y 6 casos por millón de habitantes al año respectivamente (174). En Reino Unido, en el registro nacional de HP, se estimó una incidencia de 1,7 pacientes por millón de habitantes al año (175). En España, según datos del Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP) del año 2013, se estima una prevalencia de 8,4 casos por millón de habitantes y una incidencia de 1,26 casos por millón de habitantes al año, con un crecimiento sostenido en los últimos años (176, 177). Estamos, pues, ante una patología poco frecuente.

La HPTEC es la HP más desconocida e infradiagnosticada, pero, sin embargo, es un tipo de HP potencialmente curable en un alto porcentaje de casos. Por esta razón,

en las recomendaciones del 5º Simposium Mundial de Hipertensión Pulmonar (Niza, 2013) y en las últimas guías clínicas europeas publicadas se remarca la necesidad de derivar todos los casos en que se sospecha HPTEC a unidades de referencia con un equipo multidisciplinar en HPTEC que incluya cirujanos expertos para determinar la operabilidad (clase de recomendación I, nivel de evidencia C) (1, 11).

En España, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y la Sociedad Española de Cardiología elaboraron en 2008 un documento de consenso que recoge los estándares asistenciales recomendados en HP (178). Dentro de esa asistencia, la unidad de referencia en HPTEC es un elemento clave en la atención integral de los pacientes con este diagnóstico. En Europa, la organización de la asistencia en la HPTEC se está abordando dentro de un plan global de la European Union Committee of Experts on Rare Diseases. (179).

**Figura 18.** Distintas modalidades de *extracorporeal membrane oxygenation* con canulación periférica. A: veno-venoso. B: veno-arterial.





A pesar de los diferentes documentos de consenso, en España no ha habido una atención centralizada a esta patología, como lo pone de manifiesto el análisis del REHAP publicado en 2016 (180). Según este estudio, al menos un 38,6% de los pacientes con HPTEC se evalúan en centros no expertos. Es en el año 2015 cuando el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad establece los requisitos para las unidades de referencia en HP y acredita dos unidades en España. La Unidad de Referencia del Hospital Clinic de Barcelona y la Unidad de Referencia del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

Los requisitos fundamentales de la Unidad de Referencia (CSUR) de HPTEC son: 1) unidad multidisciplinar, con un coordinador asistencial que garantice la coordinación de la atención a los pacientes y sus familias por parte de todos los servicios implicados; 2) cardiólogos, neumólogos, intensivistas y radiólogos con experiencia de al menos 3 años en la evaluación de estos pacientes; 3) cirujanos con experiencia acreditada en la realización de la TEA (mínimo de 30 cirugías en los últimos 5 años); 4) perfusionistas y anestesistas expertos en el manejo de ECMO. Asimismo, debe disponer de un programa para traslado y acomodación de pacientes de alto riesgo que requieran un tratamiento urgente y de un servicio de atención continuada de 24 horas (181).

Al margen de esta descentralización, la Unidad de Hipertensión Pulmonar del Hospital Universitario 12 de Octubre está constituida desde su inicio, en 1996, como una unidad multidisciplinar dirigida a la asistencia integral al paciente con HP, y más concretamente al paciente con HPTEC. La Unidad cuenta con protocolos normalizados de trabajo que son conocidos y utilizados por todos los profesionales, protocolos que se revisan y actualizan periódicamente (182). Todos los nuevos casos de HPTEC son recogidos de forma sistemática y enviados al REHAP. Además, todos

los pacientes son evaluados en una sesión multidisciplinar para indicar la cirugía de TEA o las opciones terapéuticas cuando no son operables. Los indicadores de procedimiento más relevantes son: la mortalidad hospitalaria tras la TEA, la proporción de pacientes intervenidos del total de pacientes diagnosticados y el número de complicaciones/*exitus* relacionados con los procedimientos.

La Unidad está comprometida con el desarrollo de programas de formación continuada para los profesionales sanitarios de unidades de referencia de otros hospitales y de otros niveles asistenciales implicados en la atención a estos pacientes que trabajan de forma coordinada con la Unidad. Como muestra del fruto de esta colaboración, en el año 2017 ha tenido lugar la que ya es la IV Jornada Internacional de Hipertensión Pulmonar.



# Capítulo 2

## Hipótesis y objetivos

---



## 2.1. Hipótesis

- A. La persistencia de material trombótico en el árbol arterial pulmonar desencadena la enfermedad vascular responsable de la HPTEC. La extracción de ese material disminuye las RVP y revierte la situación de compromiso hemodinámico y respiratorio. Además, evita la progresión de la enfermedad hacia más vasculopatía distal y más HP, cambiando, por lo tanto, el pronóstico de la enfermedad.
- B. Los pacientes más graves se benefician especialmente de esta intervención.
- C. La atención asistencial a la HPTEC dentro de una unidad multidisciplinar facilita el alcance más rápido de los estándares de calidad en esta patología, rara por su frecuencia.

## 2.2. Objetivos

**A. Objetivo principal.** Analizar los resultados de las opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con HPTEC atendidos en la Unidad de HP del Hospital Universitario 12 de Octubre y su evolución en el tiempo (Hipótesis A y C).

### **B. Objetivos secundarios**

- I. Analizar las características de la población sometida a TEA. Describir la mortalidad y morbilidad hospitalarias asociadas a la técnica quirúrgica, la supervivencia a largo plazo y la mejoría funcional obtenidas (Hipótesis A).

- II. Analizar el subgrupo de pacientes con HPTEC muy grave sometidos a TEA. Establecer el valor pronóstico de la cirugía en estos pacientes: supervivencia, mejoría funcional y resolución de la hipertensión pulmonar (Hipótesis B).
- III. Establecer el valor de las terapias más avanzadas (ECMO), para tratar la morbilidad (Hipótesis B).
- IV. Comparar las dos opciones terapéuticas establecidas en los pacientes con HPTEC: la TEA y el tratamiento médico. Analizar la mejoría funcional, hemodinámica y de supervivencia obtenidas. Analizar la influencia de la experiencia en los resultados de ambas opciones terapéuticas (Hipótesis C).

# Capítulo 3

## Metodología común

---





Existe un registro de todos los pacientes atendidos en la Unidad de HP del Hospital Universitario 12 de Octubre, donde, de manera prospectiva, se recogen variables demográficas, clínicas, analíticas, hemodinámicas, de tratamiento y supervivencia. La recogida se realiza en el momento de la llegada del paciente a la Unidad y durante su seguimiento, con el consentimiento informado y por escrito del mismo. Para los pacientes intervenidos quirúrgicamente, existe un registro específico de variables quirúrgicas (morbilidad y mortalidad). La Unidad participa en el REHAP y en el registro de la International Chronic Tromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) Association con estas bases de datos. En el anexo 1 se adjuntan el documento de consentimiento del paciente y su aprobación por el Comité Ético del Hospital Universitario 12 de Octubre.

La Unidad ha elaborado los protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con HPTEC según las recomendaciones de las guías clínicas (182). Además, se han definido algunas variables no establecidas de forma clara en la literatura, como el edema pulmonar por reperfusión o la HP residual tras la intervención. Definimos el síndrome de edema pulmonar por reperfusión como la insuficiencia respiratoria posquirúrgica que cursa con hipoxia e infiltrados pulmonares en alguna de las zonas tratadas quirúrgicamente y que precisa ventilación mecánica prolongada más de 96 horas. Por otra parte, hemos establecido el diagnóstico de hipertensión pulmonar residual o persistente tras la TEA cuando se calculan RVP superiores a  $400 \text{ dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  en el estudio hemodinámico a los 6 meses.

Al comienzo del estudio, situamos la curva de aprendizaje en los 30 primeros enfermos intervenidos. Posteriormente, la publicación en 2016 de los datos del Registro Internacional y el número creciente de cirugías hizo que cambiáramos esta

curva de aprendizaje a los 46 pacientes iniciales, que corresponden al periodo en que se intervenían menos de 10 casos al año. En el citado estudio, se establecía relación entre los resultados del grupo quirúrgico y el hecho de intervenir más o menos de 10 casos anuales (173).

El análisis para alcanzar los objetivos establecidos ha dado lugar a tres publicaciones en revistas médicas indexadas. En cada trabajo se ha seleccionado el grupo de pacientes y las variables de estudio necesarios del total de pacientes incluidos en el registro de la Unidad.

Como autora de esta Tesis, expongo que soy miembro de la Unidad de HP del Hospital Universitario 12 de Octubre desde el año 2003. He participado, desde entonces, en los protocolos de actuación de la Unidad y en las actividades de investigación, asistenciales y docentes de la misma. De la misma forma, como parte de la Unidad, he estado involucrada en el trabajo realizado para acreditarla como CSUR. Como cirujano cardiaco, he colaborado en la mayoría de procedimientos de TEA y realizado parte de ellos, siendo la coordinadora de esta línea de investigación en cirugía cardiaca.

# Capítulo 4

## Material, métodos y resultados.

### Publicaciones indexadas





Original

## Tromboendarterectomía pulmonar en 106 pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica



María Jesús López Gude<sup>a,\*</sup>, Enrique Pérez de la Sota<sup>a</sup>, Alberto Forteza Gil<sup>a</sup>, Jorge Centeno Rodríguez<sup>a</sup>, Andrea Eixerés<sup>a</sup>, María Teresa Velázquez<sup>b</sup>, María Antonia Sánchez Nistal<sup>c</sup>, José Luis Pérez Vela<sup>d</sup>, María José Ruiz Cano<sup>b</sup>, Miguel Ángel Gómez Sánchez<sup>b</sup>, Pilar Escribano Subías<sup>b</sup> y José María Cortina Romero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Radiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de septiembre de 2014

Aceptado el 13 de noviembre de 2014

On-line el 17 de enero de 2015

#### Palabras clave:

Hipertensión pulmonar

Tromboembolismo pulmonar

Tromboendarterectomía pulmonar

### R E S U M E N

**Introducción:** La tromboendarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Presentamos nuestra serie completa con esta técnica.

**Métodos:** Desde febrero de 1996 hasta junio de 2014, hemos realizado 106 tromboendarterectomías. Analizamos las características de la población, la mortalidad y morbilidad asociadas a la técnica y los resultados a largo plazo de supervivencia, mejoría funcional y resolución de la hipertensión pulmonar.

**Resultados:** La edad media de la población fue  $53 \pm 14$  años. El 89% estaba en clase funcional III-IV de la OMS. La presión pulmonar media prequirúrgica fue  $49 \pm 13$  mmHg y las resistencias vasculares pulmonares  $831 \pm 364$  dinas.s.cm<sup>-5</sup>. La mortalidad hospitalaria fue 6,6%. La morbilidad postoperatoria más relevante fue debida al edema pulmonar por reperfusión en el 20%, que fue factor de riesgo independiente ( $p = 0,015$ ) para mortalidad hospitalaria. Con una mediana de seguimiento de 31 meses (rango intercuartil 50), la supervivencia a los 3 y 5 años es 90 y 84%. Al año de seguimiento, el 91% está en clase funcional I-II de la OMS, la presión pulmonar media en  $27 \pm 11$  mmHg y las resistencias pulmonares vasculares en  $275 \pm 218$  dinas.s.cm<sup>-5</sup> (significativamente menores ( $p < 0,05$ ) que las basales). En 14 pacientes se diagnosticó hipertensión pulmonar persistente; aun así, su supervivencia es, a los 3 y 5 años, 91 y 73%, respectivamente.

**Conclusiones:** La tromboendarterectomía pulmonar ofrece resultados excelentes en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Proporciona una elevada supervivencia a largo plazo, mejora la capacidad funcional y resuelve la hipertensión pulmonar en la mayoría de los pacientes.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Pulmonary Thromboendarterectomy in 106 Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

### A B S T R A C T

**Introduction:** Pulmonary thromboendarterectomy is the treatment of choice in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. We report our experience with this technique.

**Methods:** Between February 1996 and June 2014, we performed 106 pulmonary thromboendarterectomies. Patient population, morbidity and mortality and the long-term results of this technique (survival, functional improvement and resolution of pulmonary hypertension) are described.

#### Keywords:

Pulmonary hypertension

Pulmonary thromboembolism

Pulmonary thromboendarterectomy

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [mjgude@gmail.com](mailto:mjgude@gmail.com), [mariajesus.lopez@salud.madrid.org](mailto:mariajesus.lopez@salud.madrid.org) (M.J. López Gude).





Original

# Resultados de la tromboendarterectomía pulmonar en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica



María Jesús López Gude<sup>a,\*</sup>, Enrique Pérez de la Sota<sup>a</sup>, Jose Luís Pérez Vela<sup>c</sup>, Jorge Centeno Rodríguez<sup>a</sup>, Christian Muñoz Guijosa<sup>a</sup>, María Teresa Velázquez<sup>b</sup>, Sergio Alonso Chaterina<sup>d</sup>, Ignacio Hernández González<sup>b</sup>, Pilar Escribano Subías<sup>b</sup> y José María Cortina Romero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>d</sup> Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Radiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 21 de septiembre de 2016

Aceptado el 14 de diciembre de 2016

On-line el 21 de febrero de 2017

### Palabras clave:

Hipertensión pulmonar

Tromboembolia pulmonar

Tromboendarterectomía pulmonar

## R E S U M E N

**Fundamento y objetivo:** La cirugía de tromboendarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; un factor de riesgo para la mortalidad hospitalaria son las resistencias vasculares pulmonares muy elevadas. El objetivo de este trabajo fue analizar los resultados inmediatos y a largo plazo de la cirugía para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en pacientes con hipertensión pulmonar muy grave.

**Material y métodos:** Desde febrero de 1996 hemos realizado 160 tromboendarterectomías pulmonares. Dividimos esta población en grupo 1 –40 pacientes con resistencias vasculares pulmonares  $\geq 1.090$  dinas/s/cm<sup>-5</sup>– y grupo 2 –los 120 restantes–.

**Resultados:** La mortalidad hospitalaria (15 frente a 2,5%), el edema pulmonar de reperfusión (33 frente a 14%) y la insuficiencia cardíaca (23 frente a 3,3%) fueron significativamente mayores en el grupo 1; pero al año, no hay diferencia en la situación clínica, hemodinámica y ecocardiográfica con el grupo 2. La supervivencia a los 5 años fue del 77% en el grupo 1 y del 92% en el grupo 2 ( $p = 0,033$ ). Excluyendo los primeros 46 enfermos, considerados curva de aprendizaje, no hubo diferencia en la mortalidad hospitalaria (3,8 frente a 2,3%) ni en la supervivencia (96,2% en el grupo 1 y 96,2% en el grupo 2 a los 5 años).

**Conclusiones:** La tromboendarterectomía pulmonar tiene una morbilidad inicial mayor en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica muy grave, pero obtiene el mismo beneficio a medio-largo plazo. En nuestra experiencia, tras la curva de aprendizaje, la cirugía ofrece la misma seguridad y excelentes resultados a los pacientes más graves, y ninguna cifra de resistencias vasculares pulmonares debería ser considerada una contraindicación absoluta.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Pulmonary endarterectomy outputs in chronic thromboembolic pulmonary hypertension

### A B S T R A C T

### Keywords:

Pulmonary hypertension

Pulmonary thromboembolism

Pulmonary thromboendarterectomy

**Background and objective:** Pulmonary thromboendarterectomy surgery is the treatment of choice for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; extremely high pulmonary vascular resistance constitutes a risk factor for hospital mortality. The objective of this study was to analyze the immediate and long-term results of the surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with very severe pulmonary hypertension.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [mjgude@gmail.com](mailto:mjgude@gmail.com), [mariajesus.lopez@salud.madrid.org](mailto:mariajesus.lopez@salud.madrid.org) (M.J. López Gude).



## Original

Manejo de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.  
Experiencia de un centro de referencia nacional

María Jesús López Gude<sup>a,\*</sup>, Alejandro Santos-Lozano<sup>b</sup>, Enrique Pérez de la Sota<sup>a</sup>,  
Jorge Centeno Rodríguez<sup>a</sup>, Jose Luís Pérez Vela<sup>c</sup>, María Teresa Velázquez<sup>d</sup>, Juan Delgado Jiménez<sup>d,e</sup>,  
Rafael Morales<sup>f</sup>, José María Aguado García<sup>g</sup>, Pilar Escribano Subías<sup>d,e</sup> y José María Cortina Romero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario «12 de Octubre», Madrid, España

<sup>b</sup> i+HeALTH, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Europea Miguel de Cervantes, Valladolid, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario «12 de Octubre», Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario «12 de Octubre», Madrid, España

<sup>e</sup> CIBERCarioVascular

<sup>f</sup> Servicio de Radiología, Hospital Universitario «12 de Octubre», Madrid, España

<sup>g</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario «12 de Octubre», Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 6 de septiembre de 2017

Aceptado el 6 de noviembre de 2017

On-line el xxx

## Palabras clave:

Hipertensión pulmonar

Embolia pulmonar

Tromboendarterectomía pulmonar

## RESUMEN

**Introducción:** La tromboendarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección y potencialmente curativo de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; el tratamiento médico quedaría limitado a los pacientes considerados inoperables. Este estudio evalúa los resultados a largo plazo con ambos tratamientos en una Unidad de Referencia Nacional.

**Métodos:** Desde febrero de 1996 hasta diciembre del 2015 se ha valorado a 292 pacientes, intervenido 142 (grupo 1) y considerado inoperables 116 (grupo 2). El seguimiento finalizó en diciembre del 2016.

**Resultados:** La supervivencia a los 3 años fue del 92% en el grupo 1 y del 86% en el grupo 2, a los 5 años el 91 y el 78%, respectivamente ( $p = 0,001$ ). En el análisis multivariante la supervivencia en ambos grupos estuvo relacionada con la tromboendarterectomía (HR 0,37; IC del 95% 0,19-0,72;  $p = 0,003$ ), el antecedente de embolia aguda de pulmón (HR 0,50; IC del 95% 0,27-0,92;  $p = 0,026$ ), el test de la marcha de 6 min (HR 0,79; IC del 95% 0,73-0,85;  $p = 0,001$ ), la historia de cáncer (HR 2,57; IC del 95% 1,22-5,43;  $p = 0,013$ ) y las resistencias vasculares pulmonares (HR 1,19; IC del 95% 1,02-1,39;  $p = 0,024$ ). En el grupo 1 la supervivencia se relacionó con el test de 6 min (HR 0,84; IC del 95% 0,79-0,96;  $p = 0,009$ ) y el gasto cardíaco (HR 0,61; IC del 95% 0,39-0,96;  $p = 0,033$ ); en el grupo 2 únicamente con el test de 6 min (HR 0,81; IC del 95% 0,71-0,92;  $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica intervenidos con tromboendarterectomía tienen una supervivencia excelente y significativamente superior a la de los pacientes tratados médicamente. En la presente serie la tromboendarterectomía es el factor predictor de supervivencia más importante.

© 2017 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Experience from a national reference centre

## ABSTRACT

**Introduction:** Although medical treatment can clinically improve inoperable patients, pulmonary endarterectomy surgery is the treatment of choice for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, and is potentially curative. An evaluation was made of the long-term outcomes in medical and surgical populations at a national Unit of Reference.

**Methods:** A total of 292 patients were evaluated from February 1996 until December 2015, of whom 142 were had surgery (group 1) and 116 were considered inoperable (group 2). The follow-up ended in December 2016.

## Keywords:

Pulmonary hypertension

Pulmonary embolism

Pulmonary thromboendarterectomy

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [mjgude@gmail.com](mailto:mjgude@gmail.com), [mariajesus.lopez@salud.madrid.org](mailto:mariajesus.lopez@salud.madrid.org) (M.J. López Gude).

<https://doi.org/10.1016/j.circv.2017.11.001>

1134-0096/© 2017 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



# Capítulo 5

## Discusión

---



La HPTEC es una enfermedad poco frecuente: en nuestro país, según datos del REHAP del año 2013, se estima una prevalencia de 8,4 casos por millón de habitantes y una incidencia de 1,26 casos por millón de habitantes al año (176). Se ha demostrado que la HPTEC es una complicación a largo plazo del TEP agudo sintomático, con una incidencia entre 0,1-11,8% a los dos años; sin embargo, en un número significativo de casos el episodio de TEP fue asintomático (10,183). Por estas razones, la HPTEC es una enfermedad infradiagnosticada y, en ocasiones, referida tardíamente para su tratamiento. Las guías clínicas y los documentos de consenso sobre la enfermedad establecen la necesidad de crear unidades multidisciplinarias, con un equipo quirúrgico experto en TEA, para la asistencia a esta patología (1, 11). La Unidad de HP del Hospital Universitario 12 de Octubre tiene una experiencia acumulada de 20 años, se ha constituido según las recomendaciones de las guías clínicas y ha aplicado los algoritmos de diagnóstico y tratamiento según su evolución. Además, esta Unidad está acreditada como CSUR y participa en la Red Europea de Referencia (ERN) en HP. En ella se presta una asistencia integral a los pacientes con HPTEC incluyendo la TEA, el tratamiento médico específico para HP, la ABAP en casos seleccionados no susceptibles de cirugía y el trasplante pulmonar, en potenciales candidatos, cuando el resto de opciones terapéuticas fallan.

La presente Tesis Doctoral es un análisis del trabajo realizado en el campo de la HPTEC dentro de la Unidad y a lo largo de sus 20 años de funcionamiento; este análisis y sus hallazgos se han publicado en tres estudios sucesivos. Los resultados quirúrgicos de la serie de TEA son excelentes y comparables a las más extensas de la literatura (172, 173), esto se debe a la experiencia adquirida y al trabajo de protocolización del proceso en la unidad multidisciplinar de HP. El beneficio de la cirugía se ha demostrado, igualmente, en los pacientes más graves, aquellos con RVP

muy elevadas y fracaso del VD, que tienen, por ello, mayor riesgo quirúrgico. El trabajo en torno a una Unidad de HP nos ha permitido agrupar la población más amplia con HPTEC de nuestro país. A lo largo de 20 años, hemos conseguido, superada la curva de aprendizaje, incrementar el porcentaje de pacientes operados hasta el 58%, disminuir la mortalidad hospitalaria de la TEA al 2,6% y lograr una supervivencia excelente a largo plazo en los pacientes intervenidos. Los pacientes no operables también han mejorado su supervivencia, aunque más discretamente. En nuestra población, recibir tratamiento quirúrgico es el factor más decisivo en la supervivencia a largo plazo del paciente con HPTEC.

## **5.1. Indicación de la cirugía y selección de enfermos**

En la Unidad, la cirugía de TEA se ha indicado en un 53% de los pacientes diagnosticados de HPTEC; a partir del 2011 y hasta 2016, la indicación ha aumentado hasta el 58%. En el Registro Internacional se consideraron operables hasta el 63% de los pacientes con HPTEC (5); en la experiencia de la Universidad de California, San Diego, se estima un 75% de operabilidad. Los datos de la Unidad, cercanos a los centros internacionales de mayor experiencia, contrastan con los recogidos en España. La reciente publicación del REHAP ha puesto de manifiesto que, en nuestro país, se ha indicado la cirugía al 30% de los pacientes con HPTEC incluidos en el registro. Ahora bien, el 38,6% de los pacientes se han valorado en centros no expertos y, en estos centros, la TEA se ha indicado tan solo en el 4,6% de los casos (180). Por lo tanto, hay un número importante de pacientes con HPTEC en nuestro país que no están siendo valorados de forma correcta y que, seguramente, no están accediendo al tratamiento idóneo para ellos.

Aunque la mayoría de pacientes con HPTEC pueden beneficiarse de la TEA y las indicaciones están establecidas por las guías clínicas (1, 5, 11), la selección de pacientes es subjetiva y basada en: 1) severidad de los síntomas; 2) gravedad de la HP y de la disfunción del VD; 3) nivel de la obstrucción en el árbol pulmonar; 4) correlación entre la severidad de la HP y el grado de obstrucción; 5) comorbilidad asociada; y 6) valoración de la relación riesgo/beneficio para el paciente, teniendo en cuenta su aceptación y expectativa.

La mayoría de nuestros pacientes estaban muy sintomáticos, el 89% de ellos en clase funcional III-IV de la WHO. También en la experiencia internacional, gran parte de los pacientes valorados para cirugía suele estar en clase funcional avanzada; sin embargo, un número creciente de pacientes con HPTEC en clase funcional II se están refiriendo para evaluación (184). No está claro por qué algunos pacientes toleran grados significativos de obstrucción en el árbol pulmonar, con gasto cardiaco preservado y pocos síntomas, y otros no. Mientras que ciertos pacientes se mantienen estables, con pequeños cambios en las cifras de HP durante años, otros se deterioran, clínica y hemodinámicamente, de forma rápida; en estos últimos hay aumento de las RVP a pesar de la correcta anticoagulación y la ausencia de más obstrucción en las pruebas de imagen. Por esta razón, la cirugía debe ser considerada en fases tempranas y menos sintomáticas de la enfermedad (1). Un 3% de nuestros pacientes no presentaban HP al diagnóstico; en ellos, la decisión para indicar la cirugía se apoyó en la presencia de síntomas y la demostración de HP con el ejercicio. El papel de la TEA en estos pacientes no se ha establecido claramente, pero hay datos recientes que apoyan la consideración de la cirugía en esta fase de la enfermedad. En un estudio de 42 pacientes con enfermedad tromboembólica crónica sin evidencia de HP en el estudio hemodinámico, Taboada *et al.* encontraron una mejoría significativa

de los síntomas y la calidad de vida tras la TEA, con complicaciones similares al resto de pacientes con HPTEC (184). Aunque los datos son limitados, estos resultados apoyan la evaluación quirúrgica en todos los pacientes con enfermedad tromboembólica crónica pulmonar sintomática, incluso en ausencia de HP en reposo. La respuesta hemodinámica pulmonar durante el ejercicio es la base fisiológica de los síntomas que experimentan estos pacientes. En consecuencia, en pacientes con enfermedad tromboembólica crónica con HP inducida por el ejercicio, la TEA puede realizarse con el propósito de prevenir la progresión de la HP y mejorar la calidad de vida del enfermo (1).

No hay un límite en el valor de las RVP o el grado de disfunción ventricular derecha que contraindique la cirugía. Pero es cierto que la gravedad de la HP, objetivada en las RVP y la afectación del VD, se ha asociado tradicionalmente con la morbilidad y mortalidad hospitalaria tras la TEA (118,171,185). Sin embargo, es este grupo de pacientes más graves el que obtiene más beneficio con la TEA y, a pesar de un grado mayor de HP residual tras la cirugía, se consigue una clara mejoría en la supervivencia y los síntomas asociados a la enfermedad (120,185). Entre los pacientes operados en nuestro centro, el 25% de los pacientes tenían RVP preoperatorias superiores a  $1000 \text{ dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ .

Entre los 160 pacientes intervenidos hasta abril de 2016, el 90% presentaban obstrucción a nivel I o II. Cuando valoramos la accesibilidad quirúrgica, está establecido que, si la enfermedad afecta a las ramas principales, lobares o incluso segmentarias proximales, niveles I, II o III, la TEA es segura y factible. La afectación segmentaria distal y subsegmentaria es técnicamente difícil y se considera inoperable en la mayoría de centros. En todo caso, la accesibilidad está determinada por la experiencia del cirujano, por lo tanto, es recomendable una segunda opinión en



un centro experto para aquellos casos considerados no quirúrgicos por afectación muy distal (11, 12). Tanto el grupo del Hospital de Papworth, Cambridge, como el de la Universidad de California, San Diego, han aumentado el porcentaje de pacientes con afectación a nivel III en sus series más recientes y supone un 20% de los casos intervenidos (185,186). En nuestra Unidad, a diciembre de 2017, con 215 pacientes intervenidos, el porcentaje de pacientes con afectación de nivel III es ya un 14%.

Finalmente, el criterio principal para indicar la TEA debe ser la adecuada correlación entre la accesibilidad quirúrgica y la severidad de la HP, junto a la disfunción ventricular derecha (120). El riesgo de la cirugía está determinado, fundamentalmente, por la extensión y localización de la enfermedad tromboembólica crónica y el grado de compromiso hemodinámico; la presencia de comorbilidad tiene menos impacto (173).

Los pacientes operables fueron más jóvenes que los no operables, pero presentaban similar severidad de la HPTEC valorada tanto por la clínica, clase funcional de la WHO, como por la hemodinámica, RVP y PAPm. Esto es congruente con lo encontrado por el Registro Internacional (5), por Bonderman *et al.* (25) en un análisis retrospectivo multicéntrico de 181 pacientes europeos y por Condliffe *et al.* (175) en un estudio retrospectivo de 469 pacientes de Reino Unido. Ahora bien, la edad, por si sola, no ha sido considerada contraindicación para la TEA, y un 13% de los pacientes intervenidos fueron mayores de 70 años. Por otro lado, la edad no ha sido un factor de mortalidad precoz ni a largo plazo en nuestra serie. Otros estudios han demostrado el beneficio de la TEA en pacientes mayores de 70 años (187).

Nuestra serie apoya el TEP como causa de HPTEC, estando presente en un 75% de los pacientes intervenidos y en un 72% de los pacientes no operados ( $p =$

0,592). Esto concuerda con varios estudios, incluido el Registro Internacional (5, 22, 170). Ahora bien, en el Registro Internacional y en el registro de Reino Unido, analizado en 2009, el antecedente de tromboembolismo fue mayor en los pacientes intervenidos (5, 170). En nuestro caso, el antecedente de TEP favoreció la supervivencia de los pacientes intervenidos, como ocurre en el Registro Internacional (188), mientras que fue factor de riesgo independiente para la mortalidad en el seguimiento de los pacientes no intervenidos, al igual que en la publicación de REHAP (180).

Los pacientes con HPTEC se caracterizan por numerosas y severas comorbilidades (5, 22, 27, 170). En nuestra serie en particular, el EPOC se observó en el 12% de pacientes con HPTEC, sin diferencia entre la población intervenida y el resto. Es la comorbilidad más frecuente en nuestra serie. El antecedente de EPOC no está relacionado con el desarrollo de HPTEC, no obstante, es una comorbilidad importante que complica el postoperatorio de la TEA. En el caso de los pacientes no operables, empeora significativamente su pronóstico (188,189). También en nuestra experiencia, el EPOC fue factor de riesgo, no independiente, para la mortalidad a largo plazo en los pacientes no intervenidos.

El antecedente de esplenectomía fue del 3,1%, similar al del Registro Internacional (5). La asociación entre esplenectomía y HPTEC ya ha sido demostrada y se ha asociado a la no operabilidad (27, 170). Se ha argumentado que la razón de esta asociación es la disfunción de los eritrocitos y la activación anormal de las plaquetas postesplenectomía, que conducen al desarrollo de HPTEC en vasos de pequeño calibre o muy distales (22, 27). En nuestro caso, sin embargo, el antecedente de esplenectomía fue similar entre los pacientes intervenidos y los no

operados. Tras la TEA, el antecedente de esplenectomía no se asoció tampoco a HP residual.

En un 47% de la población quirúrgica se encontró algún estado de hipercoagulabilidad, el más frecuente fue el síndrome antifosfolípido (SAF). Además, este porcentaje fue significativamente mayor que en la población no intervenida. La presencia de alguna de las alteraciones de la coagulación analizadas puede tener que ver con la peor resolución del TEP agudo y, en nuestra serie, refuerza el papel del TEP en el origen de la enfermedad. Este porcentaje es uno de los más elevados de la literatura (5,22,26,190,191). La presencia de SAF, en concreto, incrementa el riesgo de complicaciones postoperatorias después de procedimientos vasculares (192). Estas complicaciones incluyen la trombocitopenia, necesidades específicas de anticoagulación y alto riesgo de trombosis y sangrado. Desconocemos por qué el SAF es más frecuente en nuestra población, pero su presencia no condiciona mayor morbilidad hospitalaria ni a largo plazo. Solo un par de estudios han analizado el impacto del SAF en el postoperatorio de la TEA (25,193), y en ninguno de ellos ha supuesto un incremento significativo en la mortalidad hospitalaria o la supervivencia. Sin embargo, en el trabajo de la unidad de Marie Lannelongue, París, sí que condicionó un mayor número de complicaciones postoperatorias, neurológicas y hematológicas (193).

El antecedente de cáncer fue del 11% para toda la población, sin diferencias significativas entre pacientes no operados y operados. Este porcentaje es menor que en otras series, pero apoya la enfermedad neoplásica y/o su tratamiento como posible factor de riesgo para la HPTEC (5, 22).

## 5.2. Técnica quirúrgica

En nuestro centro, la TEA se realiza siguiendo la descripción del grupo de San Diego, con tiempos de parada circulatoria en hipotermia profunda de 10 minutos seguidos de periodos de 5 minutos de reperfusión (119). El tiempo medio de parada circulatoria fue de 40 minutos, muy cercano al de otros grupos (173).

En los últimos 10 años, algunos grupos de trabajo europeos han publicado modificaciones de la técnica para reducir la hipotermia y la necesidad o el tiempo de parada circulatoria (194-196). Se ha demostrado que esas variaciones no son necesarias y pueden potencialmente comprometer que la TEA sea completa. El ensayo *Pulmonary EndArterectomy COGNitive (PEACOG)* demostró que la técnica establecida de enfriar a 20 °C con periodos de parada circulatoria es necesaria para una TEA completa y es bien tolerada, sin déficit neurológico (197). En este estudio prospectivo y controlado, los pacientes se aleatorizaron a TEA con parada circulatoria en hipotermia profunda o con perfusión cerebral anterógrada continua. La función cognitiva se valoró con múltiples test realizados por un observador, ciego e independiente, antes de la cirugía, y posteriormente a los 3 meses y a un año tras ella. Finalmente, 74 pacientes se aleatorizaron; hubo una muerte hospitalaria (1,4%) y la supervivencia al año fue 96%. Los hallazgos en la función cognitiva fueron los siguientes: a los 3 meses y al año, no hubo diferencias entre los grupos y, lo más importante, los parámetros valorados en ambos grupos mejoraron después de la cirugía. No obstante, hay que tener en cuenta que 9 pacientes tuvieron que pasar del brazo de perfusión cerebral continua al de parada circulatoria para completar la TEA porque técnicamente no era posible la disección sin parada circulatoria completa. Por lo tanto, la TEA estándar es la mejor técnica para lograr una endarterectomía completa, y se mantiene como el procedimiento de elección a día de hoy.

La duración de la parada circulatoria se ha asociado en varios estudios con el desarrollo de complicaciones neurológicas (173); sin embargo, con duraciones cortas de la parada, como pueden ser 20 minutos por campo pulmonar, el daño permanente es raro (118, 173, 198). En nuestra serie quirúrgica, el daño neurológico fue constatado en el 4% de los pacientes intervenidos, pero en ningún caso fue permanente, tratándose de un resultado similar a otras series quirúrgicas e inferior a la del Registro Internacional, donde se detectó en el 11,2% de las intervenciones (173, 198).

La insuficiencia tricúspide es variable en los pacientes con HPTEC, pero a menudo es moderada o severa. En 7 pacientes, al comienzo de la serie, realizamos reparación valvular tricúspide. Para indicar el procedimiento, nos basamos en lo que sabíamos de la insuficiencia tricúspide funcional asociada a la patología mitral. Estudios posteriores demostraron que, tras la TEA, a medida que el ventrículo derecho se remodela, la insuficiencia tricúspide secundaria a dilatación del anillo regresa (199). Por lo tanto, la reparación de la válvula tricúspide no es necesaria salvo en presencia de lesión orgánica.

En los últimos años, el principal avance en la cirugía es la resección de material a nivel más distal del árbol pulmonar. Esto ha permitido incrementar el número de pacientes accesibles a TEA, también en nuestra serie (185).

### **5.3. Mortalidad hospitalaria y resultados a corto plazo**

En el análisis de los objetivos de esta Tesis hemos manejado dos series quirúrgicas. En primer lugar, los primeros 106 pacientes intervenidos hasta junio de 2014, en los que analizamos los resultados quirúrgicos. Posteriormente, la serie de 160 pacientes intervenidos hasta abril de 2016, en los que comparamos los enfermos

con más severidad hemodinámica con el resto. Actualmente, la serie quirúrgica de nuestra Unidad supera los 200 pacientes y es la más importante de nuestro país.

En la serie analizada inicialmente de 106 pacientes intervenidos con TEA, la mortalidad hospitalaria fue del 6,6% en la serie global. Si eliminamos los 30 pacientes iniciales, que constituyen la curva de aprendizaje y que presentaron una mortalidad precoz del 17%, la mortalidad a partir de 2008 es del 3% (200). Esta evolución en la mortalidad hospitalaria asociada a la TEA es similar a la publicada en las series mundiales más importantes, que parten del 13% comunicado por primera vez en 1983 a un 2,2-4,7% en los estudios más recientes (173, 185, 186, 201). La mortalidad de nuestra serie y su evolución muestran una serie consolidada con una curva de aprendizaje ampliamente superada.

En un segundo análisis, de 160 pacientes intervenidos, los pacientes con  $RVP \geq 1090 \text{ dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  tuvieron una mortalidad significativamente mayor que el resto (15% frente a 2,5%;  $p = 0,008$ ). También la morbilidad, en concreto el edema pulmonar por reperfusión y el fallo cardiaco, fueron significativamente mayores y necesitaron con más frecuencia terapia con ECMO. Sin embargo, la mortalidad en estos pacientes estuvo condicionada a la curva de aprendizaje. Si analizamos únicamente el grupo de pacientes operados a partir del año 2010, excluyendo el periodo de curva de aprendizaje, la mortalidad fue del 3,8% en el grupo de  $RVP \geq 1090 \text{ dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  y de 2,3% ( $p = 0,544$ ) en el resto. Únicamente el grupo de San Diego ha comunicado, recientemente, resultados excelentes sin aumento de la morbilidad y mortalidad en pacientes con RVP severamente elevadas (120, 185). Con la experiencia acumulada, el cirujano consigue resecciones más completas, incluso a nivel más distal, y logra con ello una disminución significativa en las RVP.

Estos resultados en los pacientes más graves justifica nuevamente la necesidad de centralizar la atención de los pacientes con HPTEC.

En la serie global de 106 intervenciones al año de la TEA, el 91% de los pacientes está en clase funcional I-II, han mejorado significativamente los datos del TM6M y la cifra de NT-proBNP, solo el 21% requiere tratamiento específico para la HP y ha disminuido significativamente el diámetro del ventrículo derecho, la PAPm y las RVP. Varios estudios han confirmado la mejoría a corto plazo en términos de hemodinámica, función del ventrículo derecho, calidad de vida, clase funcional y capacidad de ejercicio de forma similar a la obtenida en nuestra serie (118, 173, 202-209).

En nuestra serie, es incuestionable el beneficio de la cirugía para el grupo de pacientes con  $RVP \geq 1090 \text{ dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ : al año de la intervención, la disminución en las RVP y la PAPm y el aumento del gasto cardiaco son significativamente mayores que en el resto de la población. Por otro lado, el 95% están en clase funcional I-II y solo un 15% presenta HP persistente.

### 5.3.1. Factores de riesgo para mortalidad hospitalaria

De las variables analizadas en nuestro grupo, las  $RVP \geq 1090 \text{ dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  al diagnóstico fueron factor de riesgo independiente para la mortalidad hospitalaria tras la TEA. Varios estudios habían asociado las RVP elevadas en el preoperatorio (en concreto, entre 900 y 1100  $\text{dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) con la mortalidad tras la TEA (118,170,171,198). En el Registro Internacional, aunque la cifra de RVP al diagnóstico solo fue significativa en el análisis univariante, se demostró un aumento casi lineal de la mortalidad hospitalaria con el aumento de las RVP preoperatorias (173). La importancia de disminuir al máximo las RVP al diagnóstico con la TEA

refuerza la realización de la intervención con la técnica estándar; el tiempo de parada circulatoria no se ha asociado a mortalidad hospitalaria y es imprescindible para lograr una cirugía lo más completa posible (118, 210).

En nuestra serie, el tratamiento médico específico para HP antes de la intervención no supuso un aumento en la mortalidad hospitalaria. En el Registro Internacional, en el subgrupo de pacientes que iniciaron tratamiento médico al diagnóstico, la cirugía se retrasó significativamente (122 vs. 62 días,  $p < 0,0001$ ) y la mortalidad hospitalaria fue mayor (8,4% vs. 3,2%;  $p = ns$ ) (173). Estos hallazgos pueden deberse a que los pacientes tratados fueron los más graves, con RVP significativamente más elevadas (876 vs. 699  $\text{dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ). De hecho, el tratamiento médico, como puente a la TEA, sí que fue factor de riesgo en la mortalidad a largo plazo de los pacientes intervenidos (188).

Un uso potencial del tratamiento médico en la HPTEC es servir de puente a la TEA (121, 211), y podría ser especialmente útil en los pacientes más graves. Datos extraídos de los distintos registros muestran que una proporción sustancial de pacientes operables reciben tratamiento médico antes de la cirugía (175,180,188,212–215), pero no se han realizado estudios aleatorizados en esas poblaciones.

El primer estudio sobre terapia puente se realizó en 12 pacientes con HPTEC muy severa ( $\text{RVP} > 1200 \text{ dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ). Estos pacientes recibieron tratamiento intravenoso con prostaciclina antes de la TEA durante un tiempo medio de  $46 \pm 12$  días (139). El tratamiento se asoció a un descenso del 28% en la cifra de RVP media (de 1510 a 1088  $\text{dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ;  $p < 0,001$ ) y un marcado descenso en los niveles de BNP (de 547 a 188  $\text{pg/ml}$ ;  $p < 0,01$ ). La mortalidad hospitalaria fue del 8%. En otro



análisis retrospectivo, 9 pacientes recibieron epoprostenol por vía intravenosa entre 2 y 26 meses antes de la TEA: 6 pacientes se estabilizaron o mejoraron clínicamente, con una reducción media del 28% en la RVP, y 3 se deterioraron clínicamente (216). Los autores concluyen que pacientes seleccionados con HPTEC pueden beneficiarse clínica y hemodinámicamente de la terapia intravenosa continua con epoprostenol antes de la TEA.

Sin embargo, no se obtienen los mismos resultados en el siguiente estudio. Un análisis retrospectivo llevado a cabo en San Diego comparó 111 pacientes con HPTEC que recibieron tratamiento específico para HP antes de la TEA con 244 pacientes que no lo recibieron (217). El tratamiento incluyó bosentán, sildenafil, epoprostenol y una terapia combinada. Los pacientes que recibieron tratamiento médico tuvieron una ligera o ninguna mejoría en su hemodinámica o en los resultados postoperatorios. Por otra parte, la TEA se retrasó en estos pacientes en comparación con los que no recibieron tratamiento (8,9 vs. 4,4 meses;  $p < 0,01$ ).

A la vista de los estudios disponibles hasta este momento, no hay evidencia suficiente para recomendar el tratamiento médico como puente a la cirugía, y, si esta está indicada, debe realizarse lo antes posible.

En la Unidad hemos optado, a la luz de alguno de los estudios anteriores, por indicar tratamiento puente con prostanoïdes sistémicos, diuréticos intravenosos y soporte inotrópico, si es necesario, en los pacientes más graves con indicación de cirugía (217). De esta manera, un porcentaje mayor de pacientes del grupo de  $RVP \geq 1090 \text{ dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  recibieron tratamiento antes de la TEA. El objetivo es tratar la insuficiencia cardiaca y realizar la cirugía en una situación de mayor estabilidad clínica y hemodinámica. Así, en los pacientes con criterios de gravedad clínica

(insuficiencia cardíaca, síncope, hemoptisis) y/o hemodinámica (presión venosa central mayor de 14 mmHg, índice cardíaco menor de  $2 \text{ l/min/m}^2$ ) al diagnóstico, se optimiza el tratamiento médico al máximo antes de la cirugía. El tratamiento comienza unos días antes de la TEA con una demora mínima en su realización.

En el análisis univariante de nuestra serie, fueron factores de riesgo para mortalidad hospitalaria la clase funcional IV de la OMS, la presión elevada en aurícula derecha y la disminución en el gasto cardíaco preoperatorias, y la morbilidad postoperatoria, en concreto, el edema de reperfusión, el fallo cardíaco y la necesidad de ECMO.

El descenso en el postoperatorio inmediato de la RVP por debajo de  $500 \text{ dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  se ha comunicado como óptimo para reducir la morbilidad y mortalidad hospitalaria (118, 173, 210).

### **5.3.2. Terapia con ECMO**

A pesar de los avances en la cirugía, los pacientes más graves y de más riesgo quirúrgico presentan morbilidad en el postoperatorio con mayor frecuencia y con más gravedad, ya hablemos de daño pulmonar por hemorragia o edema de reperfusión, o de fallo cardíaco por HP persistente (25, 170, 171). En nuestro caso, la morbilidad registrada fue significativamente mayor en los pacientes con  $\text{RVP} \geq 1090 \text{ dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ .

La necesidad de ECMO en la series de TEA oscilan entre el 1,12% y el 5,5% (218-220). En nuestra serie, 8 pacientes (5%) necesitaron ECMO en el postoperatorio de la TEA, y la supervivencia entre ellos fue del 50%. El grupo de pacientes con

$RVP \geq 1090 \text{ dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  necesitó esta terapia en un 7,5% de los casos, casi el doble de lo que se indicó en el grupo con  $RVP < 1090 \text{ dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ .

Hasta el momento, solo tres grupos han comunicado su experiencia con ECMO en el postoperatorio de la TEA. El primero de ellos es el grupo de la Universidad de California, San Diego, con el implante de 20 ECMO veno-venosos por insuficiencia respiratoria: el 30% de los pacientes sobrevivieron (218). El grupo de Papworth, Cambridge, publicó la experiencia con 7 pacientes tratados con ECMO veno-arterial por insuficiencia respiratoria o fallo cardíaco: en este caso, la supervivencia fue del 57% (219). Recientemente, ha sido el grupo del Hospital Marie Lannelongue el que ha comunicado su experiencia con 31 ECMO implantados, con una supervivencia del 48,4%. Este trabajo analiza también los factores relacionados con la supervivencia a corto plazo en estos pacientes, dichos factores fueron la edad más joven, el mayor descenso en la PAPm y las RVP tras la TEA y la indicación de implante de ECMO por insuficiencia respiratoria sin fallo cardíaco asociado (220).

Ni los grupos que han publicado su experiencia con la terapia de ECMO ni las guías clínicas establecen qué modalidad elegir en función de la morbilidad: ECMO V-V o ECMO V-A (1, 218-220). Como expusimos en la metodología, la indicación en nuestros pacientes fue edema pulmonar de reperfusión con criterios de gravedad ( $PaO_2/FiO_2 < 100$  con  $PEEP > 10 \text{ cmHO}_2$ ) (218) y/o fallo cardíaco. Se eligió ECMO V-V o ECMO V-A según el cuadro clínico predominante: insuficiencia respiratoria o fallo cardíaco. Curiosamente, la mortalidad fue del 50% en ambas modalidades. Los pocos pacientes que se manejan, cuando nos referimos a la utilización del ECMO en el postoperatorio de la TEA, no permiten a día de hoy extraer más conclusiones.

Nuestro trabajo, junto a los mencionados anteriormente, demuestra la necesidad de disponer de esta terapia en las unidades que prestan asistencia a pacientes con HPTEC, necesidad recogida también en las guías clínicas (1). Ahora bien, esta terapia es compleja y lleva asociadas su propia morbilidad y mortalidad, por lo que debe ser manejada en centros expertos. En el tratamiento de la HPTEC, el ECMO puede tener cabida como soporte de los pacientes muy graves antes de la TEA, como puente a recuperación tras la TEA o como puente a trasplante en pacientes inoperables o tras la TEA complicada (218-221).

## **5.4. Supervivencia y resultados a largo plazo**

### **5.4.1. Supervivencia de toda la población con HPTEC**

Este estudio recoge la población más amplia de nuestro país con HPTEC atendida en un solo centro, actualmente Unidad de Referencia para HP. La creación de una unidad multidisciplinar, según las indicaciones de las guías clínicas, y el cumplimiento de los estándares de calidad han permitido la derivación creciente de pacientes a nuestro centro. La recogida de los datos ha sido prospectiva y homogénea a lo largo de 20 años. A pesar de la atención descentralizada que esta patología tiene en nuestro país, nuestra serie nos ha permitido reproducir los resultados obtenidos en grupos con gran experiencia y analizar, como veremos a continuación, los factores que influyen en la supervivencia de estos pacientes. Existen solo dos series extensas de pacientes con HPTEC atendidas de una forma centralizada, ambas publicadas recientemente: se trata de la experiencia de Reino Unido (175, 186) y del grupo de la Universidad de Giessen, Alemania (222). En cuanto al tiempo de seguimiento, solo las series de Papworth, Cambridge, y la Universidad de Giessen, Alemania, pueden compararse a nuestra serie (186, 222).

La supervivencia en los pacientes con HPTEC de nuestra Unidad fue del 89% a los 3 años, 85% a los 5 años y 72% a los 10 años. En la población de la Universidad de Giessen, fue del 77,4% a los 3 años y del 66,7% a los 5 años (222). En una de las unidades de referencia de Reino Unido, la Unidad de HP de Sheffield, fue del 71% a los 3 años (223).

Cuando consideramos toda la población con HPTEC de nuestra Unidad, la cirugía de TEA es el factor independiente predictor de supervivencia más importante, mismo resultado del obtenido también en el Registro Internacional y el REHAP (180,188). Razonablemente, los pacientes candidatos a TEA tienen un componente obstructivo predominante, mientras que en los no susceptibles de cirugía la vasculopatía pulmonar, indistinguible de la vasculopatía de la HP idiopática, puede ser más relevante (8, 45). A día de hoy, la cirugía es un excelente recurso para el tratamiento de la obstrucción trombótica en los pacientes bien seleccionados. Sin embargo, las opciones terapéuticas para la vasculopatía pulmonar son menos resolutivas; es más, en otros estudios, en los pacientes no operados la presencia de trombos centrales triplica el riesgo de *exitus* (180).

Aunque los pacientes con HPTEC son un grupo heterogéneo con respecto a la severidad hemodinámica y la accesibilidad quirúrgica del material trombótico, que marca la operabilidad o no, presentan también similitudes en cuanto al diagnóstico que sugieren un proceso común para la enfermedad. En línea con estudios previos, la HPTEC fue igual de frecuente en hombres y mujeres hacia la sexta década de la vida (5, 22, 118, 175). Los pacientes operables fueron más jóvenes, con más frecuencia varones, pero presentaron igual severidad clínica y hemodinámica de la enfermedad. Esto es consistente con otros registros, como con el de Bonderman *et al.*, que recogía la experiencia de Viena (25), con el de Condliffe *et al.*, con los datos del registro de

Reino Unido (175) y con el Registro Internacional (5). En nuestra población, el sexo femenino fue factor de riesgo para mortalidad en el análisis univariante; en el reciente registro de la Universidad de Giessen, el sexo femenino fue factor de riesgo independiente (222).

El TM6M es una herramienta pronóstico bien establecida en la HP idiopática, pero no ha sido validada para la HPTEC (63). Algún estudio ha asociado la mortalidad en la HPTEC con un peor resultado en el TM6M (170, 224). En nuestro caso, en el REHAP y en el registro de Giessen, una menor distancia recorrida en el TM6M fue factor de riesgo para la mortalidad en el seguimiento de los pacientes con HPTEC (180, 222). Pero, además, este resultado se repite al analizar a los pacientes operados y a los tratados médicamente por separado. La asociación del TM6M y la mortalidad a largo plazo, en los pacientes intervenidos, se repite en el Registro Internacional y en el de Reino Unido (173, 186). En este último, igualmente, la menor distancia recorrida en el TM6M también se asoció a la necesidad de tratamiento específico para HP en el seguimiento (186). El TM6M es, por lo tanto, una herramienta muy útil a la hora de estimar el pronóstico a largo plazo de los pacientes que se operan, priorizar la cirugía en aquellos con peor resultado en el test y completar el seguimiento clínico. Nuevamente, el TM6M al diagnóstico fue predictor independiente de supervivencia a largo plazo en los pacientes inoperables, al igual que en el REHAP y en la experiencia de Reino Unido (170, 180). Además de la importancia pronóstica, los metros recorridos en el TM6M son el objetivo primario en los ensayos clínicos farmacológicos realizados en estos pacientes (142, 225).

El antecedente de TEP está presente en aproximadamente un 75% de los pacientes con HPTEC, de forma similar a otras series de la literatura (5, 71), sin diferencia entre los pacientes quirúrgicos y los tratados médicamente. En el presente

estudio, el antecedente de TEP fue un factor independiente predictor de supervivencia en los pacientes con HPTEC. Los pacientes con embolia pulmonar previa podrían tener más contenido trombótico obstructivo y menos vasculopatía de pequeño vaso. Adicionalmente, en el Registro Internacional (188) y en nuestra serie, en el análisis univariante, el antecedente de embolia pulmonar fue un predictor de supervivencia en los pacientes sometidos a cirugía. Por otra parte, en otros estudios, incluido el Registro Internacional, aunque no en el nuestro, los pacientes no operables tuvieron con menos frecuencia TEP, lo que podría apoyar la vasculopatía distal y la trombosis *in situ* como causa de la HPTEC en esta población (5, 170).

El antecedente de cáncer en la historia clínica es factor predictor de mortalidad a largo plazo en nuestra serie, igual que ocurre en el Registro Internacional (188). El cáncer es una de las condiciones médicas que se asocian con el desarrollo de la HPTEC (25, 226), y adicionalmente penaliza su supervivencia.

El pronóstico en la HPTEC está directamente relacionado con la gravedad hemodinámica de la HP (56, 189). En el conjunto de nuestros pacientes, la mortalidad se incrementa un 19% por cada  $200 \text{ dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  que aumenten las RVP en el diagnóstico de la enfermedad.

#### 5.4.2. Supervivencia de los pacientes intervenidos

La supervivencia en la serie quirúrgica inicial fue del 92% a los 3 años y del 91% a los 5 años. Una supervivencia excelente comparada con la que presenta la enfermedad en su historia natural (56). En comparación con los pacientes operados, la supervivencia a los 3 y 5 años fue 86% y 78% respectivamente en los pacientes tratados médicamente, a pesar de que la severidad, valorada con la clase funcional y la hemodinámica, fue similar en el momento del diagnóstico en ambos grupos.

En nuestro grupo de pacientes intervenidos, más de la mitad de la mortalidad se debió a complicaciones en el postoperatorio inmediato, pero, aun así, la mortalidad hospitalaria fue del 2% una vez superada la curva de aprendizaje. Durante el seguimiento, el 71% de los fallecimientos se debieron a HPTEC. Habría sido más adecuado investigar solo los factores de riesgo asociados a esta mortalidad y no a la total, pero, debido al número reducido de enfermos, no es factible. Cuando analizamos la supervivencia según la gravedad de la HP, pacientes con  $RVP \geq 1090 \text{ dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  y pacientes con  $RVP < 1090 \text{ dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ , encontramos diferencias significativas en la supervivencia. En el grupo más grave, fue del 85% a los 3 años y del 77% a los 5 años, frente al 94% y 92% respectivamente en el resto de pacientes. La supervivencia no muestra diferencia significativa cuando se condiciona al alta hospitalaria; 100% a los 3 años y a 91% a los 5 años en el grupo más grave, y 96,5% y 94% respectivamente en el resto.

En el momento actual, existe una amplia evidencia de que la TEA es una cirugía factible y segura, con una mortalidad hospitalaria casi equivalente a la cirugía convencional, en centros con experiencia, y sin daño cognitivo (197). Es importante, precisamente ahora, examinar si los beneficios de la intervención se mantienen en el seguimiento, especialmente cuando otros tratamientos se están evaluando. Varios estudios han descrito los resultados a largo plazo tras la TEA, pero eran retrospectivos y con pocos pacientes (25, 108, 227-232). Otras publicaciones han aportado más información, con un seguimiento más detallado, pero no datos suficientes para predecir los factores que influyen en los resultados a largo plazo (175, 180, 185, 188, 233-235): es necesario determinar no solo la supervivencia, sino el estado funcional y hemodinámico. Las series publicadas no pueden ser comparadas, se llevaron a cabo en diferentes momentos con estándares de calidad y



resultados distintos y la diferencia de edad de los pacientes influye en la supervivencia a largo plazo. Por otra parte, no hay estudios aleatorizados que comparen la TEA frente al tratamiento médico específico, y pocos estudios comparan ambos tratamientos en el mismo periodo de tiempo (175, 180).

En Reino Unido, el seguimiento detallado ha sido parte del protocolo nacional para atender a los pacientes con HPTEC en unidades de referencia en HP. Todos los casos diagnosticados en alguno de los centros entre 2001 y 2006 fueron identificados prospectivamente. El seguimiento comenzaba en el momento del diagnóstico y los pacientes intervenidos se compararon con aquellos que recibieron tratamiento médico (175). Esta cohorte representaba la experiencia nacional en Reino Unido en 5,5 años, y agrupó a 469 pacientes. La supervivencia a los 3 años desde el diagnóstico fue del 70% para los pacientes tratados médicamente y del 76% para los intervenidos. Sin embargo, la supervivencia condicionada a 3 meses tras el alta hospitalaria fue de un 90% a los 3 años en los operados con TEA. Casi el 90% de los pacientes estaban en clase I o II al año de la cirugía. Este fue el primer trabajo que incluía el seguimiento hemodinámico en una larga serie nacional.

La mayor evidencia disponible de supervivencia a largo plazo viene del Registro Europeo: los pacientes se incluyeron de forma prospectiva y se trataba de pacientes con diagnóstico nuevo de HPTEC. En este estudio, la supervivencia a 3 años de los pacientes operados fue del 89%, pero solo del 70% para los pacientes no intervenidos (188). Estos datos remarcan la importancia de valorar siempre la indicación de cirugía en los pacientes con HPTEC, ya que toda la evidencia disponible sugiere que la TEA ofrece a los pacientes con HPTEC la mejor opción para mejorar su supervivencia y estado funcional. En España, el REHAP publicó el manejo y resultados a largo plazo de los pacientes con HPTEC en el periodo de

tiempo de 2006 a 2013 (180). En el estudio se compararon, parcialmente, 112 pacientes intervenidos con TEA y 269 pacientes no operados. La supervivencia en el grupo de TEA fue de 96,6%, 90,9% y 86,3% a 1, 3 y 5 años respectivamente. Esta supervivencia fue significativamente mayor que la de los pacientes no operados: 92,6%, 80,7% y 64,9% a 1, 3 y 5 años. Hay que tener en cuenta que el 95% de los pacientes intervenidos lo fueron en las dos unidades de referencia de nuestro país, fundamentalmente en la Unidad de Referencia del Hospital Universitario 12 de Octubre, y que, en los centros que no son de referencia, la cirugía solo se ofreció a un 4,6% de los pacientes valorados. Por lo tanto, se repite en nuestro país que la TEA es el tratamiento de elección para los pacientes con HPTEC cuando cumplen los criterios de indicación de cirugía. Pero, además, el hecho de no tener una organización centralizada, a pesar de tener unidades de referencia, hace que muchos pacientes no accedan a la cirugía.

En mayo de 2016 se publicaron los datos de los pacientes intervenidos mediante TEA en Reino Unido hasta diciembre de 2012 (186). En este trabajo se recogen 880 pacientes diagnosticados y tratados en las 8 unidades de referencia en HP de Reino Unido e Irlanda. Todas las TEA fueron realizadas en el Hospital de Papworth, Cambridge. Esta situación de atención centralizada de la HPTEC permite un seguimiento completo y sistemático de los pacientes a largo plazo. La supervivencia fue de 86%, 84%, 79% y 72% a 1, 3, 5 y 10 años respectivamente, una supervivencia inferior a la nuestra a pesar de poseer una estructura idónea para el manejo del paciente con HPTEC.

Finalmente, el registro de la Universidad de Giessen publicado este mismo año vuelve a mostrar diferencias significativas entre los pacientes tratados con TEA y aquellos no operables. La supervivencia en el grupo de TEA fue del 96,1% al año,

del 87,1% a los 3 años y del 76,7% a los 5 años vs. 84,5%, 72,5% y 61,8% respectivamente en los pacientes no operados (221).

Aparte de nuestro estudio, solo el Registro Internacional había incluido la variable de la experiencia del equipo quirúrgico en el seguimiento. En nuestra serie, la experiencia fue un factor asociado a la supervivencia en el análisis univariante. En el caso del Registro Internacional, el número de cirugías realizadas en cada centro no determinaba, estadísticamente, la supervivencia a largo plazo, pero, en los centros con menor experiencia (menos de 10 cirugías al año), la mortalidad en el seguimiento fue el doble que en centros con mayor volumen (188). A lo largo de la discusión, hemos visto repetidamente cómo la curva de aprendizaje variaba significativamente la mortalidad hospitalaria y en el seguimiento tras la TEA. A su vez, la experiencia adquirida por la Unidad ha hecho que cada vez se intervengan pacientes de más riesgo.

#### 5.4.2.1. HP persistente

Nuestra Unidad ha adoptado la definición de HP persistente cuando se presentan  $RVP > 400 \text{ dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  en el estudio hemodinámico de los 6 meses (234). La incidencia de HP persistente ha sido del 21%, sin existir diferencias significativas entre el grupo con más gravedad hemodinámica ( $RVP \geq 1090 \text{ dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) y el resto. En los pacientes con HP persistente, el descenso en las RVP medidas a los 6 meses de la TEA fue significativo respecto al preoperatorio, y la supervivencia, sin la mortalidad hospitalaria, fue similar al resto de pacientes.

En el análisis de factores de riesgo, la HP persistente no pudo relacionarse con la mortalidad en el seguimiento; este resultado puede deberse a que esta condición solo la presentaban 23 pacientes.

La presencia de HP persistente tras la TEA fue detectada ya en la experiencia inicial de los centros pioneros en la técnica (236). Sin embargo, la falta de un seguimiento sistemático y coordinado de esta morbilidad ha supuesto que su incidencia y relevancia clínica haya permanecido desconocida durante un tiempo. No ha habido, además, una definición uniforme de la HP persistente. Los distintos grupos de trabajo han usado las cifras de PAPm a partir de 25-30 mmHg y RVP a partir de 400-500 dinas's'cm<sup>-5</sup> para su diagnóstico (173, 108, 227, 234), a pesar de que la definición estándar de HP estipula PAPm  $\geq 25$  mmHg en reposo y RVP  $\geq 240$  dinas's'cm<sup>-5</sup> (237). Tampoco estaba claro el momento en que se debe establecer el diagnóstico, variando entre el postoperatorio inmediato y el año de seguimiento (173, 227, 234). Según las definiciones, entre el 11% y el 35% de los pacientes tendrían HP persistente tras la TEA (25, 175, 207, 234, 235). Mayoritariamente, en la experiencia recogida en la literatura, la presencia de HP persistente es factor de riesgo para mortalidad hospitalaria y a largo plazo (108,118,173,185,209,227,231,232).

*Cannon et al.*, con la experiencia inglesa más reciente, han aclarado importantes dudas respecto de la HP persistente (186). Los autores recogen una serie de 880 pacientes intervenidos de forma consecutiva entre 1997 y 2012. Los datos hemodinámicos se obtuvieron sistemáticamente el primer día y el tercero, sexto y duodécimo mes tras la cirugía. La primera conclusión importante del estudio es que los datos del primer día de postoperatorio no predicen la hemodinámica en el seguimiento, mientras que los obtenidos en el tercer, sexto, y duodécimo mes se correlacionan entre sí. Entre el tercer y el sexto mes, el 51% de los pacientes tenían PAPm  $\geq 25$  mmHg, por lo tanto, con la definición de HP de cualquier etiología, la mitad de pacientes tras la TEA tendrían HP residual. La segunda conclusión es que la mortalidad atribuible a

HPTEC en el seguimiento se relaciona con PAPm  $\geq 38$  mmHg y las RVP  $\geq 425$  dinas·s·cm<sup>-5</sup>, y no con cifras inferiores. Pero los autores sugieren que, a partir de una PAPm  $\geq 30$  mmHg y RVP  $\geq 318$  dinas·s·cm<sup>-5</sup>, podemos hablar de HP residual relevante, basándose en que estos pacientes necesitaron con más frecuencia tratamiento médico para mejorar la situación clínica o parámetros ecocardiográficos. Este estudio, con un seguimiento largo y sistemático, refuerza el papel de la TEA: aunque solo el 50% de los pacientes operados normalizan los parámetros hemodinámicos, la gran mayoría, hasta un 85%, mejoran hemodinámica y funcionalmente, y la supervivencia del 90% a los 3 años es excelente en una enfermedad con una elevada mortalidad en pacientes no tratados con cirugía (175, 56, 189).

Para terminar de entender la HP residual, habría que añadir, al seguimiento hemodinámico y clínico de los pacientes intervenidos, los cambios funcionales y estructurales que ocurren en el árbol vascular tras la TEA. Diversos estudios con pruebas de imagen y biopsias pulmonares de pacientes con HPTEC, y otros basados en modelos animales, han demostrado que, durante las semanas que siguen a la TEA, hay una regresión de los cambios histológicos de vasculopatía distal (44, 238-240). Además, de forma inmediata tras la TEA, puede haber fenómenos de robo de flujo de zonas no tratadas en la cirugía hacia zonas desobstruidas, aunque estos fenómenos también desaparecen en las primeras semanas (241). Esto explica la variación hemodinámica que tiene lugar entre el postoperatorio inmediato y el tercer mes de la cirugía, y apoya la conclusión de que es a partir de ese momento, y no antes, cuando debemos establecer la presencia o no de HP residual. Pero no todos los pacientes experimentan esta regresión en la vasculopatía, de ahí el porcentaje de pacientes variable con HP persistente. Probablemente, en estos pacientes la gravedad de la HP preoperatoria y el tiempo de evolución indiquen mayor vasculopatía distal.

### **5.4.3. Supervivencia a largo plazo: pacientes inoperables**

En nuestra serie, los pacientes no operados representan el 47% del total. Existen diferencias con la población de pacientes intervenidos: son más mayores, con más frecuencia mujeres, y, fundamentalmente, con lesiones más distales que no son accesibles a la cirugía. En comparación con los pacientes operados, la supervivencia a los 3 y 5 años fue de 86% y 78% respectivamente frente a un 92% y 91%, a pesar de que la severidad, valorada con la clase funcional y la hemodinámica, fue similar en el momento del diagnóstico en ambos grupos. Por otro lado, aunque no de forma significativa, la supervivencia de estos pacientes ha mejorado a lo largo de los 20 años de experiencia de la Unidad. Solo otros dos estudios han comunicado una mejoría en la supervivencia de este grupo con la experiencia acumulada. Por un lado, el registro de Reino Unido publicado en 2008 (175): en su experiencia hubo diferencia estadísticamente significativa entre la supervivencia de los pacientes no quirúrgicos valorados entre 2001 y 2002 y los diagnosticados de 2003 a 2006. Por otro, el registro suizo publicado en 2015 y con un seguimiento mayor de 15 años (215): en este caso, la supervivencia en los pacientes no quirúrgicos diagnosticados entre 2009 y 2012 fue significativamente superior a los diagnosticados entre 2000 y 2004.

En nuestra serie, en el Registro Internacional de HPTEC y en la mayoría de los registros de HP (188, 222, 242), la gravedad hemodinámica de la HP, la clase funcional avanzada, la obstrucción en las pruebas de función respiratoria, la dilatación del ventrículo derecho, la presencia de derrame pericárdico y los valores de NT-ProBNP fueron factores pronósticos de mortalidad. Sin embargo, la edad y el sexo, al contrario que en los registros de HP, no modifican significativamente el pronóstico en los pacientes inoperables con HPTEC.

Los tratamientos específicos utilizados en esta serie fueron los antagonistas de la endotelina, los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y las prostaciclinas. El riociguat no estaba en uso en el momento del diagnóstico de los pacientes, en el momento actual se está administrando según recomendación (1, 49).

Las guías clínicas consideran el tratamiento con ABAP para pacientes sin indicación quirúrgica y dentro de una unidad experta (1, 148, 151). La angioplastia se está postulando como una alternativa terapéutica prometedora en estos pacientes, consiguiendo en las series publicadas una mejoría funcional, hemodinámica y de biomarcadores en pacientes bajo tratamiento específico para hipertensión arterial pulmonar (147, 149, 152, 153, 158, 164, 169). La complicación más frecuente y principal causa de mortalidad tras la angioplastia es el edema de reperfusión. Actualmente, la técnica se ha perfeccionado, disminuyendo las complicaciones, con tasas de edema de reperfusión postprocedimiento en series recientes del 0,8-53% (según la definición y técnica diagnóstica empleadas), siendo de grado severo solo en el 0-10% de los casos (149, 152). En nuestro centro, desde el año 2013, los pacientes no candidatos a cirugía de TEA y con mala evolución clínica se han reevaluado para ofrecerles la posibilidad de angioplastia pulmonar (155, 243). El número de pacientes tratados con angioplastia al análisis de esta Tesis era de 23, y se trataba de los pacientes no operables más graves, en los que la angioplastia podía ser su única alternativa. Actualmente, el programa de angioplastia en pacientes inoperables está consolidado. Con 46 pacientes tratados, los resultados, aceptados para su publicación, han sido una disminución de las RVP del 50% respecto a las registradas al diagnóstico, con una tasa de edema de reperfusión del 5,8% y una mortalidad hospitalaria del 2,1%.





# Capítulo 6

## Conclusiones

---



1. La TEA es el tratamiento de elección en la HPTEC y puede realizarse en nuestro país cumpliendo los estándares de calidad de los grupos con más experiencia.
2. La intervención quirúrgica cambia el pronóstico de la enfermedad, ofrece una buena supervivencia largo plazo, así como la resolución de la hipertensión pulmonar y la mejoría funcional en la mayoría de los enfermos.
3. Los resultados de la presente serie apoyan la idea de que la TEA puede beneficiar a pacientes con mala hemodinámica y elevadas RVP, con un riesgo aceptable cuando se lleva a cabo en un centro con experiencia.
4. Los pacientes con HP más grave obtienen más beneficio de la intervención que el resto de los pacientes. El beneficio de la intervención se mantiene cuando analizamos la mortalidad tardía.
5. Según nuestra experiencia, creemos que no existe una cifra de RVP que permita contraindicar de manera absoluta la cirugía.
6. Esta es la población con HPTEC más extensa atendida en un solo centro de nuestro país y seguida durante 20 años. Los pacientes operados tienen una supervivencia mayor que los no intervenidos, con un 63% menos de riesgo de morir en el seguimiento.
7. La experiencia acumulada a lo largo de 20 años ha mejorado significativamente la supervivencia a largo plazo en los pacientes intervenidos, aumentado el porcentaje de pacientes con indicación de cirugía y beneficiado a los pacientes que reciben tratamiento médico.



# Capítulo 7

## Limitaciones

---



Si bien la presente Tesis Doctoral recoge la mayor serie de pacientes con HPTEC publicada en nuestro país y solo hay tres registros a nivel internacional con un seguimiento similar, los resultados obtenidos deben interpretarse teniendo en cuenta alguna limitación.

En primer lugar, se trata de un análisis observacional retrospectivo de una población atendida en un solo centro, aunque los resultados se recogieron de manera prospectiva a lo largo de 20 años.

Los tratamientos médicos y quirúrgicos no pueden ser comparados de forma estricta, puesto que se indican en poblaciones de HPTEC distintas, pacientes con lesiones accesibles a la cirugía y pacientes inoperables con más vasculopatía distal.

Los pacientes que recibieron angioplastia han sido excluidos del análisis de toda la población. Ello es debido a que esta terapia comenzó tarde, en mayo de 2013, se ofreció solo a los pacientes no quirúrgicos con mala evolución clínica a pesar del tratamiento médico y la población es muy pequeña. Por otra parte, se trata de los pacientes con peor evolución clínica del grupo no quirúrgico, lo que habría introducido un sesgo en la interpretación de los resultados.

La variable NT-proBNP ha debido excluirse en algún análisis estadístico, ya que no se dispuso de ella hasta 2009. Durante el seguimiento, se ha hecho estudio hemodinámico en el 93% de los pacientes, el resto son pacientes derivados a sus comunidades o países de referencia y no nos han remitido sus estudios.





# Capítulo 8

## Líneas de investigación futuras

---



El manejo de una patología poco frecuente como es la HPTEC, en una unidad multidisciplinar y un hospital terciario como es el Hospital Universitario 12 de Octubre, es un escenario único para avanzar en su conocimiento.

Con los buenos resultados actuales en la TEA, es urgente clarificar la historia natural y la relación entre TEP e HPTEC. Si se trata de una misma enfermedad, la intervención precoz en pacientes con HP tras el TEP o sintomáticos sin HP debería evaluarse, y posiblemente cambiaría el desarrollo de la enfermedad. Para ello, es necesario protocolizar el seguimiento del paciente tras el evento agudo. En el Hospital 12 de Octubre se redactó este protocolo en 2014 y se ha revisado en marzo de 2017.

Por el momento, no hay estudios controlados y randomizados que comparen la utilidad de las distintas técnicas diagnósticas angiográficas en la indicación de la TEA. Por este motivo, no estaría justificado el reemplazo de las técnicas invasivas como la angiografía pulmonar, técnica *gold standard* hasta el momento. En nuestra Unidad, la experiencia adquirida en la interpretación del angio-TAC hace que, en muchos casos, esta prueba sea suficiente para determinar la accesibilidad quirúrgica. Por ello, desde enero de 2016 cambiamos y validamos el protocolo diagnóstico en el que solo en los pacientes con enfermedad distal se realiza, además del angio-TAC, angiografía (Anexo 2). Los resultados al año de implantar el protocolo han sido objeto de comunicaciones al Congreso Europeo de Cardiología en 2017 y a la International CTEPH Conference en 2017. Limitar las pruebas invasivas en el preoperatorio nos permite agilizar el diagnóstico y disponer de más margen para el crecimiento de la técnica percutánea.

Las indicaciones de la cirugía están establecidas, pero la selección de pacientes sigue siendo subjetiva, puesto que la accesibilidad depende de la

experiencia del grupo quirúrgico y la unidad que atiende al paciente. En la actualidad, la indicación de cirugía en nuestro centro está alrededor del 60%, pero debe aumentar si tenemos en cuenta la evolución de otros grupos quirúrgicos. Indudablemente, lo hará con pacientes más graves y con patología más distal. En el futuro, deberemos reevaluar los resultados de esta población cambiante.

Desde mayo de 2013, la ABAP se ha ofrecido a pacientes no operables con empeoramiento clínico. En la actualidad, se está analizando esta experiencia y ha sido aceptada para su publicación en la *Revista Española de Cardiología* con la referencia REC-D-17-00868. Las guías ya contemplan esta opción terapéutica en la HPTEC, pero está por estudiar su papel en otros escenarios. La angioplastia podría tener cabida en los pacientes con HP residual, o como tratamiento híbrido, junto a la cirugía, en pacientes con distintos niveles de afectación en el árbol pulmonar. El volumen de pacientes intervenidos va a facilitar que estas situaciones aparezcan.

La morbilidad más frecuente y grave tras la TEA es el edema pulmonar por reperfusión. En la Unidad de Cuidados Postoperatorios se realiza, desde hace tiempo, un registro de la morbilidad asociada a la TEA que ha sido validado por el Comité Ético del Hospital Universitario 12 de Octubre (Anexo 3). En el momento actual, se está estudiando si la monitorización del agua pulmonar extravascular por termodilución transpulmonar podría ser útil en el manejo precoz del edema de reperfusión. Los resultados iniciales se han comunicado recientemente en el Congreso de la Sociedad Española de Cardiología 2017.

A nivel histoquímico, la comprensión de la fisiopatología y de los tipos celulares que contribuyen a la progresión de la HPTEC es crucial para la prevención, tratamiento y disminución de la mortalidad en la enfermedad. En el tejido

trombofibrótico de los pacientes con HPTEC, se ha descrito un proceso de transición endotelio-mesénquima inducido por la influencia del microambiente del coágulo. En esta transición, las células endoteliales pierden sus características y adquieren otras más propias de células mesenquimales, asemejándose a miofibroblastos. Actualmente, está aprobado por el Comité Ético un estudio sobre el material extraído en la TEA, con el consentimiento informado de los pacientes. Los objetivos del trabajo serían: a) caracterizar las poblaciones celulares que forman el tejido endarterectomizado; b) identificar en el tejido las vías de señalización activas que median los procesos de proliferación, inflamación y fibrosis implicados en la remodelación vascular característica de los pacientes con HPTEC; y c) analizar *in vitro* el efecto celular de los inhibidores de las rutas de señalización que se identifiquen como activas en las diferentes poblaciones celulares que forman los tejidos procedentes de la endarterectomía (Anexo 4).



# Capítulo 9

## Bibliografía

---





1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.
2. Lang IM, Dorfmüller P, Vonk Noordegraaf A. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S215-221.
3. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1605–13.
4. Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Cardiol Clin*. 2016;34(3):435–41.
5. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973–81.
6. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou Heparin Standard: Evaluation dans l'Embolie Pulmonaire Study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2000;41(6):1043–8.
7. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica*. 2010;95(6):970–5.
8. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2015;24(136):246–52.
9. Olsson KM, Meyer B, Hinrichs J, Vogel-Claussen J, Hoeper MM, Cebotari S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2014;111(50):856–62.
10. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257–64.
11. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D92-99.
12. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014;130(6):508–18.

13. Hoeper MM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension at the crossroad. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1230–2.
14. Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Tamsma JT, Heyning FH, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(5):501–6.
15. Golpe R, Pérez-de-Llano LA, Castro-Añón O, Vázquez-Caruncho M, González-Juanatey C, Veres-Racamonde A, et al. Right ventricle dysfunction and pulmonary hypertension in hemodynamically stable pulmonary embolism. *Respir Med.* 2010;104(9):1370–6.
16. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1465–72.
17. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszyk P, Mairuhu ATA, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49(2).
18. Banks DA, Pretorius GVD, Kerr KM, Manecke GR. Pulmonary endarterectomy: part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;18(4):319–30.
19. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest.* 1995;107(1 Suppl):10S–17S.
20. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX-J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J.* 2013;41(2):462–8.
21. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2000;15(2):395–9.
22. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers H-J, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33(2):325–31.
23. Wong CL, Szydlo R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 2010;21(3):201–6.
24. Olman MA, Marsh JJ, Lang IM, Moser KM, Binder BR, Schleef RR. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 1992;86(4):1241–8.
25. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007;115(16):2153–8.

26. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 2005;93(3):512–6.
27. Jaïs X, Ioos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax.* 2005;60(12):1031–4.
28. Modarai B, Humphries J, Burnand KG, Gossage JA, Waltham M, Wadoodi A, et al. Adenovirus-mediated VEGF gene therapy enhances venous thrombus recanalization and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(10):1753–9.
29. Waltham M, Burnand KG, Collins M, McGuinness CL, Singh I, Smith A. Vascular endothelial growth factor enhances venous thrombus recanalisation and organisation. *Thromb Haemost.* 2003;89(1):169–76.
30. Modarai B, Burnand KG, Sawyer B, Smith A. Endothelial progenitor cells are recruited into resolving venous thrombi. *Circulation.* 2005;111(20):2645–53.
31. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):387–91.
32. Zabini D, Heinemann A, Foris V, Nagaraj C, Nierlich P, Bálint Z, et al. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J.* 2014;44(4):951–62.
33. Kimura H, Okada O, Tanabe N, Tanaka Y, Terai M, Takiguchi Y, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(2):319–24.
34. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(14):1211–8.
35. Langer F, Schramm R, Bauer M, Tscholl D, Kuniyara T, Schäfers H-J. Cytokine response to pulmonary thromboendarterectomy. *Chest.* 2004;126(1):135–41.
36. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Magaña MM, Liang N-C, Soler X, et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood.* 2009;114(9):1929–36.
37. Miniati M, Fiorillo C, Becatti M, Monti S, Bottai M, Marini C, et al. Fibrin resistance to lysis in patients with pulmonary hypertension other than thromboembolic. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(9):992–6.
38. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Auger WR, Fedullo PF, Woods VL. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(11):1270–5.
39. Li J-F, Lin Y, Yang Y-H, Gan H-L, Liang Y, Liu J, et al. Fibrinogen A $\alpha$  Thr312Ala polymorphism specifically contributes to chronic thromboembolic

- pulmonary hypertension by increasing fibrin resistance. *PloS One*. 2013;8(7):e69635.
40. Suntharalingam J, Goldsmith K, van Marion V, Long L, Treacy CM, Dudbridge F, et al. Fibrinogen Aalpha Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008;31(4):736–41.
  41. Distler JHW, Hirth A, Kurowska-Stolarska M, Gay RE, Gay S, Distler O. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. *Q J Nucl Med Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR*. 2003;47(3):149–61.
  42. Sakao S, Hao H, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Tatsumi K. Endothelial-like cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: crosstalk with myofibroblast-like cells. *Respir Res*. 2011;12:109.
  43. Firth AL, Yao W, Ogawa A, Madani MM, Lin GY, Yuan JX-J. Multipotent mesenchymal progenitor cells are present in endarterectomized tissues from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;298(5):C1217-1225.
  44. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993;103(3):685–92.
  45. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2017;26(143).
  46. Dorfmüller P, Günther S, Ghigna M-R, Thomas de Montpréville V, Boulate D, Paul J-F, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1275–88.
  47. Klinger JR, Abman SH, Gladwin MT. Nitric oxide deficiency and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):639–46.
  48. Tonelli AR, Haserodt S, AYTEKIN M, Dweik RA. Nitric oxide deficiency in pulmonary hypertension: Pathobiology and implications for therapy. *Pulm Circ*. 2013;3(1):20–30.
  49. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319–29.
  50. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293–302.

51. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Jansa P, Kim NH, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):372–80.
52. Fedullo PF, Kerr KM, Auger WR, Jamieson SW, Kapelanski DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2000;21(6):563–74.
53. Hoeper MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):573–82.
54. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113(16):2011–20.
55. Murali S. Pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(3):228–34.
56. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81(2):151–8.
57. Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing Z-C, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet Lond Engl*. 2012;379(9815):537–46.
58. Madani MM, Wittine LM, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(3):624–30.
59. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambrož D, Blanco I, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost*. 2013;110(1):83–91.
60. Pepke-Zaba J, Hoeper MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J*. 2013;41(1):8–9.
61. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):40S–47S.
62. Ross RM, Murthy JN, Wollak ID, Jackson AS. The six minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake. *BMC Pulm Med*. 2010;10:31.
63. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2):487–92.

64. Brooks D, Solway S, Gibbons WJ. ATS statement on six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1287.
65. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, Martin TN, Foster JE, Steedman T, et al. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;29(4):737–44.
66. Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(45):3145–6.
67. Berghaus TM, Barac M, von Scheidt W, Schwaiblmair M. Echocardiographic evaluation for pulmonary hypertension after recurrent pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2011;128(6):e144–147.
68. Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamarro C, Sánchez D, et al. [Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(12):628–33.
69. Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;30(3):294–9.
70. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2014;28(6):221–6.
71. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel M-P, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):598–605.
72. Portman MA, Bhat AM, Cohen MH, Jacobstein MD. Left ventricular systolic circular index: an echocardiographic measure of transseptal pressure ratio. *Am Heart J.* 1987;114(5):1178–82.
73. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feigenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(4):918–27.
74. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol.* 1990;66(4):493–6.
75. Blanchard DG, Malouf PJ, Gurudevan SV, Auger WR, Madani MM, Thistlethwaite P, et al. Utility of right ventricular Tei index in the noninvasive evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after pulmonary thromboendarterectomy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(2):143–9.
76. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in

- detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2007;48(5):680–4.
77. Powe JE, Palevsky HI, McCarthy KE, Alavi A. Pulmonary arterial hypertension: value of perfusion scintigraphy. *Radiology*. 1987;164(3):727–30.
78. Lisbona R, Kreisman H, Novales-Diaz J, Derbekyan V. Perfusion lung scanning: differentiation of primary from thromboembolic pulmonary hypertension. *AJR Am J Roentgenol*. 1985;144(1):27–30.
79. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation*. 1995;91(3):741–5.
80. Kerr KM, Auger WR, Fedullo PF, Channick RH, Yi ES, Moser KM. Large vessel pulmonary arteritis mimicking chronic thromboembolic disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):367–73.
81. Kauczor HU, Schwickert HC, Mayer E, Kersjes W, Moll R, Schweden F. Pulmonary artery sarcoma mimicking chronic thromboembolic disease: computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1994;17(4):185–9.
82. Bailey CL, Channick RN, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Yung GL, et al. “High probability” perfusion lung scans in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1974–8.
83. Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB, Vasquez TE, Moser KM. Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1988;93(6):1180–5.
84. Ley S, Kauczor H-U, Heussel CP, Kramm T, Mayer E, Thelen M, et al. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol*. 2003;13(10):2365–71.
85. Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol*. 2009;71(1):49–54.
86. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol*. 2012;22(3):607–16.
87. Grosse C, Grosse A. CT findings in diseases associated with pulmonary hypertension: a current review. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2010;30(7):1753–77.
88. Schmidt HC, Kauczor HU, Schild HH, Renner C, Kirchhoff E, Lang P, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic pulmonary thromboembolism: chest radiograph and CT evaluation before and after surgery. *Eur Radiol*. 1996;6(6):817–25.

89. Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging*. 1999;14(4):270–8.
90. King MA, Ysrael M, Bergin CJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170(4):955–60.
91. Hong YJ, Kim JY, Choe KO, Hur J, Lee H-J, Choi BW, et al. Different perfusion pattern between acute and chronic pulmonary thromboembolism: evaluation with two-phase dual-energy perfusion CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(4):812–7.
92. Castañer E, Gallardo X, Ballesteros E, Andreu M, Pallardó Y, Mata JM, et al. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2009;29(1):31-50; discussion 50-53.
93. Korn D, Gore I, Blenke A, Collins DP. Pulmonary arterial bands and webs: an unrecognized manifestation of organized pulmonary emboli. *Am J Pathol*. 1962;40:129–51.
94. Endrys J, Hayat N, Cherian G. Comparison of bronchopulmonary collaterals and collateral blood flow in patients with chronic thromboembolic and primary pulmonary hypertension. *Heart Br Card Soc*. 1997;78(2):171–6.
95. Bergin CJ, Rios G, King MA, Belezzuoli E, Luna J, Auger WR. Accuracy of high-resolution CT in identifying chronic pulmonary thromboembolic disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166(6):1371–7.
96. Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(1):79–82.
97. Yi CA, Lee KS, Choe YH, Han D, Kwon OJ, Kim S. Computed tomography in pulmonary artery sarcoma: distinguishing features from pulmonary embolic disease. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(1):34–9.
98. Marten K, Schnyder P, Schirg E, Prokop M, Rummeny EJ, Engelke C. Pattern-based differential diagnosis in pulmonary vasculitis using volumetric CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(3):720–33.
99. Perloff JK, Hart EM, Greaves SM, Miner PD, Child JS. Proximal pulmonary arterial and intrapulmonary radiologic features of Eisenmenger syndrome and primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2003;92(2):182–7.
100. McNeeley MF, Chung JH, Bhalla S, Godwin JD. Imaging of granulomatous fibrosing mediastinitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(2):319–27.
101. Toonkel RL, Borczuk AC, Pearson GD, Horn EM, Thomashow BM. Sarcoidosis-associated fibrosing mediastinitis with resultant pulmonary hypertension: a case report and review of the literature. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2010;79(4):341–5.



102. Wijesuriya S, Chandratreya L, Medford AR. Chronic pulmonary emboli and radiologic mimics on CT pulmonary angiography: a diagnostic challenge. *Chest*. 2013;143(5):1460–71.
103. Oliver TB, Reid JH, Murchison JT. Interventricular septal shift due to massive pulmonary embolism shown by CT pulmonary angiography: an old sign revisited. *Thorax*. 1998;53(12):1092-1094; discussion 1088-1089.
104. Liu M, Ma Z, Guo X, Zhang H, Yang Y, Wang C. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction. *Eur J Radiol*. 2011;80(3):e462-469.
105. Liu M, Ma Z, Guo X, Chen X, Yang Y, Wang C. Cardiovascular parameters of computed tomographic pulmonary angiography to assess pulmonary vascular resistance in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;164(3):295–300.
106. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2013;143(4):1070–7.
107. Groves AM, Win T, Charman SC, Wisbey C, Pepke-Zaba J, Coulden RA. Semi-quantitative assessment of tricuspid regurgitation on contrast-enhanced multidetector CT. *Clin Radiol*. 2004;59(8):715–9.
108. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, Hlavin G, Nierlich P, Taghavi S, et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax*. 2014;69(2):116–22.
109. Hofmann LV, Lee DS, Gupta A, Arepally A, Sood S, Girgis R, et al. Safety and hemodynamic effects of pulmonary angiography in patients with pulmonary hypertension: 10-year single-center experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(3):779–86.
110. Pitton MB, Kemmerich G, Herber S, Mayer E, Thelen M, Düber C. Hemodynamic effects of monomeric nonionic contrast media in pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(1):128–34.
111. Nicod P, Peterson K, Levine M, Dittrich H, Buchbinder M, Chappuis F, et al. Pulmonary angiography in severe chronic pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 1987;107(4):565–8.
112. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology*. 1992;182(2):393–8.
113. Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, et al. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2012;141(4):929–34.

114. Gopalan D, Blanchard D, Auger WR. Diagnostic Evaluation of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13 Suppl 3:S222-239.
115. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Nochioka K, Aoki T, et al. Optical coherence tomography is superior to intravascular ultrasound for diagnosis of distal-type chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2013;77(4):1081–3.
116. Moser KM, Braunwald NS. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1973;64(1):29–35.
117. Daily PO, Johnston GG, Simmons CJ, Moser KM. Surgical management of chronic pulmonary embolism: surgical treatment and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;79(4):523–31.
118. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(5):1457-1462; discussion 1462-1464.
119. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg.* 2000;37(3):165–252.
120. Madani M, Mayer E, Fadel E, Jenkins DP. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13 Suppl 3:S240-247.
121. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J.* 2013;41(4):985–90.
122. Roca B, Roca M. The new oral anticoagulants: Reasonable alternatives to warfarin. *Cleve Clin J Med.* 2015;82(12):847–54.
123. O’Callaghan DS, Savale L, Montani D, Jaïs X, Sitbon O, Simonneau G, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(9):526–38.
124. Rosenblum WD. Pulmonary arterial hypertension: pathobiology, diagnosis, treatment, and emerging therapies. *Cardiol Rev.* 2010;18(2):58–63.
125. Pepke-Zaba J, Ghofrani H-A, Hoeper MM. Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 2017;26(143).
126. Bauer M, Wilkens H, Langer F, Schneider SO, Lausberg H, Schäfers H-J. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation.* 2002;105(9):1034–6.
127. Kim H, Yung GL, Marsh JJ, Konopka RG, Pedersen CA, Chiles PG, et al. Endothelin mediates pulmonary vascular remodelling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2000;15(4):640–8.

128. Kim H, Yung GL, Marsh JJ, Konopka RG, Pedersen CA, Chiles PG, et al. Pulmonary vascular remodeling distal to pulmonary artery ligation is accompanied by upregulation of endothelin receptors and nitric oxide synthase. *Exp Lung Res.* 2000;26(4):287–301.
129. Langer F, Bauer M, Tscholl D, Schramm R, Kuniyama T, Lausberg H, et al. Circulating big endothelin-1: an active role in pulmonary thromboendarterectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(5):1342–7.
130. Reesink HJ, Meijer RC, Lutter R, Boomsma F, Jansen HM, Kloek JJ, et al. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2006;70(8):1058–63.
131. Southwood M, MacKenzie Ross RV, Kuc RE, Hagan G, Sheares KK, Jenkins DP, et al. Endothelin ETA receptors predominate in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Life Sci.* 2016;159:104–10.
132. Madonna R, Cocco N, De Caterina R. Pathways and Drugs in Pulmonary Arterial Hypertension - Focus on the Role of Endothelin Receptor Antagonists. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015;29(5):469–79.
133. Lang IM, Gaine SP. Recent advances in targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 2015;24(138):630–41.
134. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2005;128(4):2363–7.
135. Seyfarth H-J, Hammerschmidt S, Pankau H, Winkler J, Wirtz H. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2007;74(3):287–92.
136. Ulrich S, Speich R, Domenighetti G, Geiser T, Aubert J-D, Rochat T, et al. Bosentan therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A national open label study assessing the effect of Bosentan on haemodynamics, exercise capacity, quality of life, safety and tolerability in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (BOCTEPH-Study). *Swiss Med Wkly.* 2007;137(41–42):573–80.
137. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escibano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;129(6):1636–43.
138. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2007;26(4):357–62.
139. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2003;123(2):338–43.

140. Scelsi L, Ghio S, Campana C, D'Armini AM, Serio A, Klersy C, et al. Epoprostenol in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with distal lesions. *Ital Heart J Off J Ital Fed Cardiol.* 2004;5(8):618–23.
141. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30(5):922–7.
142. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2127–34.
143. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2008;134(2):229–36.
144. Ghofrani H-A, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jaïs X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(10):785–94.
145. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J.* 2010;36(4):792–9.
146. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A, Campean IA, Hoeffken G, et al. 5017Subcutaneous treprostinil for the treatment of non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomized, controlled trial (CTREPH). En: *European Society of Cardiology Congress 2017.* Aug 26-30; Barcelona, Spain. *Eur Heart J.* 2017;38(suppl-1).
147. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;103(1):10–3.
148. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(6):756–62.
149. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(6):748–55.
150. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2012;76(2):485–8.

151. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1394–402.
152. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(7):725–36.
153. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart Br Card Soc*. 2013;99(19):1415–20.
154. Kurzyna M, Darocha S, Koteja A, Pietura R, Torbicki A. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Postępy W Kardiologii Interwencyjnej Adv Interv Cardiol*. 2015;11(1):1–4.
155. Velázquez Martín M, Albarrán González-Trevilla A, Alonso Charterina S, García Tejada J, Cortina Romero JM, Escribano Subías P. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Preliminary experience in Spain in a series of 7 patients. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2015;68(6):535–7.
156. Roik M, Wretowski D, Łabyk A, Kostrubiec M, Irzyk K, Dzikowska-Diduch O, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty driven by combined assessment of intra-arterial anatomy and physiology--Multimodal approach to treated lesions in patients with non-operable distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension--Technique, safety and efficacy of 50 consecutive angioplasties. *Int J Cardiol*. 2016;203:228–35.
157. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Fukuda K, et al. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(11):1297–306.
158. Inami T, Kataoka M, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. A new era of therapeutic strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *PloS One*. 2014;9(4):e94587.
159. Aoki T, Sugimura K, Nochioka K, Miura M, Tatebe S, Yamamoto S, et al. Effects of Balloon Pulmonary Angioplasty on Oxygenation in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension - Importance of Intrapulmonary Shunt. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2016;80(10):2227–34.
160. Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, Mizoguchi H, Shimokawahara H, Naito T, et al. Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(10).

161. Koike H, Sueyoshi E, Sakamoto I, Uetani M, Nakata T, Maemura K. Quantification of lung perfusion blood volume (lung PBV) by dual-energy CT in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) before and after balloon pulmonary angioplasty (BPA): Preliminary results. *Eur J Radiol.* 2016;85(9):1607–12.
162. Ogo T, Fukuda T, Tsuji A, Fukui S, Ueda J, Sanda Y, et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. *Eur J Radiol.* 2017;89:270–6.
163. Yamasaki Y, Nagao M, Abe K, Hosokawa K, Kawanami S, Kamitani T, et al. Balloon pulmonary angioplasty improves interventricular dyssynchrony in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a cardiac MR imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(2):229–39.
164. Taniguchi Y, Miyagawa K, Nakayama K, Kinutani H, Shinke T, Okada K, et al. Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2014;10(4):518–25.
165. Tsugu T, Murata M, Kawakami T, Minakata Y, Kanazawa H, Kataoka M, et al. Changes in Right Ventricular Dysfunction After Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol.* 2016;118(7):1081–7.
166. Broch K, Murbraech K, Ragnarsson A, Gude E, Andersen R, Fiane AE, et al. Echocardiographic evidence of right ventricular functional improvement after balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2016;35(1):80–6.
167. Sato H, Ota H, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Miura M, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty Improves Biventricular Functions and Pulmonary Flow in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2016;80(6):1470–7.
168. Tsugu T, Murata M, Kawakami T, Yasuda R, Tokuda H, Minakata Y, et al. Significance of echocardiographic assessment for right ventricular function after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic induced pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2015;115(2):256–61.
169. Lang I, Meyer BC, Ogo T, Matsubara H, Kurzyna M, Ghofrani H-A, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 2017;26(143).
170. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33(2):332–8.

171. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23(4):637–48.
172. Rahnavardi M, Yan TD, Cao C, Vallely MP, Bannon PG, Wilson MK. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 2011;17(5):435–45.
173. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(3):702–10.
174. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306–22.
175. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1122–7.
176. pas-hipertension-pulmonar-interactivo.pdf [Internet]. [citado el 27 de enero de 2018]. Recuperado a partir de: <http://secardiologia.es/images/publicaciones/documentos-consenso/pas-hipertension-pulmonar-interactivo.pdf>.
177. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40(3):596–603.
178. Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MÁ, Oribe M, Martínez A, et al. Standards of care in pulmonary hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(2):170–84.
179. [www.eucerd.eu/pdf](http://www.eucerd.eu/pdf) [Internet]. [citado el 27 de enero de 2018]. Recuperado a partir de: [http://www.eucerd.eu/?post\\_type=document&p=1224](http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1224).
180. Escribano-Subías P, Del Pozo R, Román-Broto A, Domingo Morera JA, Lara-Padrón A, Elías Hernández T, et al. Management and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From expert centers to a nationwide perspective. *Int J Cardiol*. 2016;203:938–44.
181. Fesp59.pdf [Internet]. [citado el 27 de enero de 2018]. Recuperado a partir de: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/Fesp/Fesp59.pdf>
182. Satellite.pdf [Internet]. [citado el 10 de febrero de 2018]. Recuperado a partir de: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application/pdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename=PROTOCOLOS\\_HP\\_2014.pdf&blobheadervalue2=language=es&site=Hospital12Octubre](http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application/pdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename=PROTOCOLOS_HP_2014.pdf&blobheadervalue2=language=es&site=Hospital12Octubre)

&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352868631926&ssbinary=true

183. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--not so rare after all. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2236–8.
184. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1635–45.
185. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(1):97–103; discussion 103.
186. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016;133(18):1761–71.
187. Berman M, Hardman G, Sharples L, Pepke-Zaba J, Sheares K, Tsui S, et al. Pulmonary endarterectomy: outcomes in patients aged >70. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2012;41(6):e154-160.
188. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016;133(9):859–71.
189. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wójciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*. 2001;119(3):818–23.
190. Blauwet LA, Edwards WD, Tazelaar HD, McGregor CGA. Surgical pathology of pulmonary thromboendarterectomy: a study of 54 cases from 1990 to 2001. *Hum Pathol*. 2003;34(12):1290–8.
191. Bernard J, Yi ES. Pulmonary thromboendarterectomy: a clinicopathologic study of 200 consecutive pulmonary thromboendarterectomy cases in one institution. *Hum Pathol*. 2007;38(6):871–7.
192. Gorki H, Malinovski V, Stanbridge RDL. The antiphospholipid syndrome and heart valve surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2008;33(2):168–81.
193. Camous J, Decrombecque T, Louvain-Quintard V, Doubine S, Darteville P, Stéphan F. Outcomes of patients with antiphospholipid syndrome after pulmonary endarterectomy. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2014;46(1):116–20.
194. Thomson B, Tsui SSL, Dunning J, Goodwin A, Vuylsteke A, Latimer R, et al. Pulmonary endarterectomy is possible and effective without the use of



- complete circulatory arrest--the UK experience in over 150 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2008;33(2):157–63.
195. Hagl C, Khaladj N, Peters T, Hoeper MM, Logemann F, Haverich A, et al. Technical advances of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2003;23(5):776–781; discussion 781.
196. Mikus PM, Dell'Amore A, Pastore S, Galiè N. Pulmonary endarterectomy: is there an alternative to profound hypothermia with cardiocirculatory arrest? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2006;30(3):563–5.
197. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2011;378(9800):1379–87.
198. Hartz RS, Byrne JG, Levitsky S, Park J, Rich S. Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(5):1255-1259; discussion 1259-1260.
199. Raisinghani A, Ben-Yehuda O. Echocardiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;18(3):230–5.
200. Blázquez JA, Escribano P, Pérez E, López MJ, Gómez MA, Cortina JM. [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: surgical treatment with thromboendarterectomy]. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(10):496–501.
201. Moser KM, Spragg RG, Utley J, Daily PO. Chronic thrombotic obstruction of major pulmonary arteries. Results of thromboendarterectomy in 15 patients. *Ann Intern Med*. 1983;99(3):299–304.
202. Berman M, Gopalan D, Sharples L, Screatton N, Maccan C, Sheares K, et al. Right ventricular reverse remodeling after pulmonary endarterectomy: magnetic resonance imaging and clinical and right heart catheterization assessment. *Pulm Circ*. 2014;4(1):36–44.
203. Coronel ML, Chamorro N, Blanco I, Amado V, Del Pozo R, Pomar JL, et al. Medical and surgical management for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single center experience. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(12):521–7.
204. D'Armini AM, Zanotti G, Ghio S, Magrini G, Pozzi M, Scelsi L, et al. Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(1):162–8.
205. Freed DH, Thomson BM, Tsui SSL, Dunning JJ, Sheares KK, Pepke-Zaba J, et al. Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2008;34(3):525-529; discussion 529-530.

206. Maliyasena VA, Hopkins PMA, Thomson BM, Dunning J, Wall DA, Ng BJ, et al. An Australian tertiary referral center experience of the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2012;2(3):359–64.
207. Ogino H, Ando M, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Nakanishi N, et al. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(2):630–6.
208. Rubens FD, Bourke M, Hynes M, Nicholson D, Kotrec M, Boodhwani M, et al. Surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension--inclusive experience from a national referral center. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(3):1075–81.
209. Tscholl D, Langer F, Wendler O, Wilkens H, Georg T, Schäfers HJ. Pulmonary thromboendarterectomy--risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2001;19(6):771–6.
210. Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, Jamieson SW. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia.* 2008;14(5):274–82.
211. Kim NH, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the evolving treatment landscape. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 2015;24(136):173–7.
212. Skride A, Sablinskis K, Rudzitis A, Lesina K, Lejnieks A. First data from Latvian chronic thromboembolic pulmonary hypertension registry. *Eur J Intern Med.* 2016;32:e23-24.
213. Baptista R, Meireles J, Agapito A, Castro G, da Silva AM, Shiang T, et al. Pulmonary hypertension in Portugal: first data from a nationwide registry. *BioMed Res Int.* 2013;2013:489574.
214. Fischler M, Speich R, Dorschner L, Nicod L, Domenighetti G, Tamm M, et al. Pulmonary hypertension in Switzerland: treatment and clinical course. *Swiss Med Wkly.* 2008;138(25–26):371–8.
215. Mueller-Mottet S, Stricker H, Domenighetti G, Domenighetti G, Azzola A, Geiser T, et al. Long-term data from the Swiss pulmonary hypertension registry. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2015;89(2):127–40.
216. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004;23(4):595–600.
217. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation.* 2009;120(13):1248–54.

218. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, Hartley M, Auger WR, Jamieson SW. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(6):2139–45.
219. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, Snell A, Colah S, Latimer R, et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(4):1261–7.
220. Boulate D, Mercier O, Mussot S, Fabre D, Stephan F, Haddad F, et al. Extracorporeal Life Support After Pulmonary Endarterectomy as a Bridge to Recovery or Transplantation: Lessons From 31 Consecutive Patients. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(1):260–8.
221. Mydin M, Berman M, Klein A, Tsui S, Dunning J, Valchanov K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(5):e101-103.
222. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2017 Feb 17;
223. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J.* 2012;39(4):945–55.
224. Suntharalingam J, Goldsmith K, Toshner M, Doughty N, Sheares KK, Hughes R, et al. Role of NT-proBNP and 6MWD in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med.* 2007;101(11):2254–62.
225. Ghofrani H-A, Voswinckel R, Gall H, Schermuly R, Weissmann N, Seeger W, et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol.* 2010;6(2):155–66.
226. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13 Suppl 3:S201-206.
227. Corsico AG, D’Armini AM, Cerveri I, Klersy C, Ansaldo E, Niniano R, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):419–24.
228. Mellekjaer S, Ilkjaer LB, Klaaborg KE, Christiansen CL, Severinsen IK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ten years experience in Denmark. *Scand Cardiovasc J SCJ.* 2006;40(1):49–53.
229. Saouti N, Morshuis WJ, Heijmen RH, Snijder RJ. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single institution experience. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2009;35(6):947–952; discussion 952.

230. Scholzel BE, Post MC, Thijs Plokker HW, Snijder RJ. Clinical worsening during long-term follow-up in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lung*. 2012;190(2):161–7.
231. Matsuda H, Ogino H, Minatoya K, Sasaki H, Nakanishi N, Kyotani S, et al. Long-term recovery of exercise ability after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(4):1338–1343; discussion 1343.
232. Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(2):321–6.
233. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):523–8.
234. Freed DH, Thomson BM, Berman M, Tsui SSL, Dunning J, Sheares KK, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(2):383–7.
235. van der Plas MN, Surie S, Reesink HJ, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Bresser P. Longitudinal follow-up of six-minute walk distance after pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(4):1094–9.
236. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kriett JM, Tarazi RY, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106(1):116–126; discussion 126–127.
237. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42–50.
238. Fadel E, Wijtenburg E, Michel R, Mazoit J-X, Bernatchez R, Decante B, et al. Regression of the systemic vasculature to the lung after removal of pulmonary artery obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(3):345–9.
239. Boulate D, Perros F, Dorfmueller P, Arthur-Ataam J, Guihaire J, Lamrani L, et al. Pulmonary microvascular lesions regress in reperfused chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2015;34(3):457–67.
240. Fadel E, Michel RP, Eddahibi S, Bernatchez R, Mazmanian G-M, Baudet B, et al. Regression of postobstructive vasculopathy after revascularization of chronically obstructed pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(4):1009–17.
241. Moser KM, Metersky ML, Auger WR, Fedullo PF. Resolution of vascular steal after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest*. 1993;104(5):1441–4.

242. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D51-59.
243. Velázquez Martín M, Albarrán González-Trevilla A, Escribano Subías P. Fractional Flow Reserve-guided Pulmonary Angioplasty in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2016;69(9):863.



# Anexo 1

## Consentimiento para la recogida de datos

---





**Nº CEI: 16/102**

## INFORME DE VIABILIDAD PARA LA REALIZACION DEL ESTUDIO EN EL HOSPITAL DOCE DE OCTUBRE

---

La Secretaría Técnica del Comité de Ética de Investigación (CEI)

### CERTIFICA

El estudio cuenta con un dictamen favorable de un CEI acreditado en España y tras evaluar los aspectos locales del estudio **PINVESTIGACION** Titulado: **REGISTRO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR**

Del cual el Dr. **ESCRIBANO SUBIAS, Maria Pilar** Del Servicio de **CARDIOLOGIA** es el Investigador Principal

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, y siendo correctos los aspectos locales necesarios, esta Secretaría **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto en este Centro.

Lo que firmo en Madrid, a 20 de Abril del 2016



Hospital Universitario  
12 de Octubre  
Comunidad de Madrid  
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
Firmado:

*Secretaría Técnica del CEI Hospital 12 de Octubre*



## **HOJA INFORMATIVA PARA LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (REHAP)**

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es una enfermedad que se caracteriza por el aumento de presión en los vasos pulmonares, que repercute sobre el ventrículo derecho del corazón y su funcionamiento. Es una enfermedad poco frecuente pero grave si no se diagnostica y trata correctamente. El conocimiento de estas manifestaciones clínicas, de los medios para su diagnóstico y de la eficacia de los diferentes tratamientos es fundamental para poder mejorar la asistencia de todos los pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar.

Para poder profundizar en el estudio de la HAP, es necesaria la recogida de datos procedentes de la asistencia cotidiana de los pacientes con esta enfermedad, entre los que se incluyen datos epidemiológicos (edad, sexo, tiempo de duración de la enfermedad), datos procedentes de las pruebas diagnósticas (análisis, pruebas de radiología, exploraciones respiratorias, cateterismo cardiaco) y el efecto de los diferentes tratamientos empleados. Todos estos datos proceden de la actividad médica habitual con nuestros pacientes.

Si usted así lo decide voluntariamente, autorizaría que los datos procedentes de su historia clínica sean introducidos en el Registro Español de la Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP), cuyo modelo se adjunta. Por supuesto, la información clínica será incluida y gestionada según las normas de confidencialidad aplicables (Ley 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal). Asimismo, dicho Registro ha sido autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Cruces.

Su participación en este Registro es completamente voluntaria, aunque debe dar su consentimiento por escrito. Su relación con el personal sanitario que le atiende no se verá afectada de ninguna manera, sea cual sea su decisión. Además, debe usted saber que, si decide revocar el consentimiento ya otorgado, únicamente deberá ponerlo en conocimiento de su médico y su información será eliminada de la base de datos.

Si tiene alguna duda o consulta que realizar, puede ponerse en contacto con su médico ..... en el teléfono  
.....



**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA  
PARTICIPAR EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE LA HIPERTENSIÓN  
ARTERIAL PULMONAR (REHAP)**

(Nombre y apellidos del paciente participante)

(Nombre y apellidos del médico investigador)

1. Confirmando que he sido informado en detalle de la naturaleza y objetivos del Registro Español de la Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP).

2. Me ha sido proporcionada una hoja de información. He entendido la información que me han proporcionado, oral y escrita. He podido hacer preguntas sobre el citado Registro y estoy de acuerdo en cumplir todos los requisitos tal y como están establecidos en dicha hoja de información.

3. Entiendo que mi participación es totalmente voluntaria y que puedo no participar o solicitar en cualquier momento que mis datos sean eliminados del Registro sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

4. Consiento que mi información clínica sea incorporada al Registro y pueda ser utilizada en estudios de carácter epidemiológico, siempre y cuando se garantice el cumplimiento de la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

5. Presto libremente mi conformidad para que se incluya mi información en el Registro Español de la Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP).

Fecha: .....

Firma del participante (paciente)

Firma del investigador (médico)



# Anexo 2

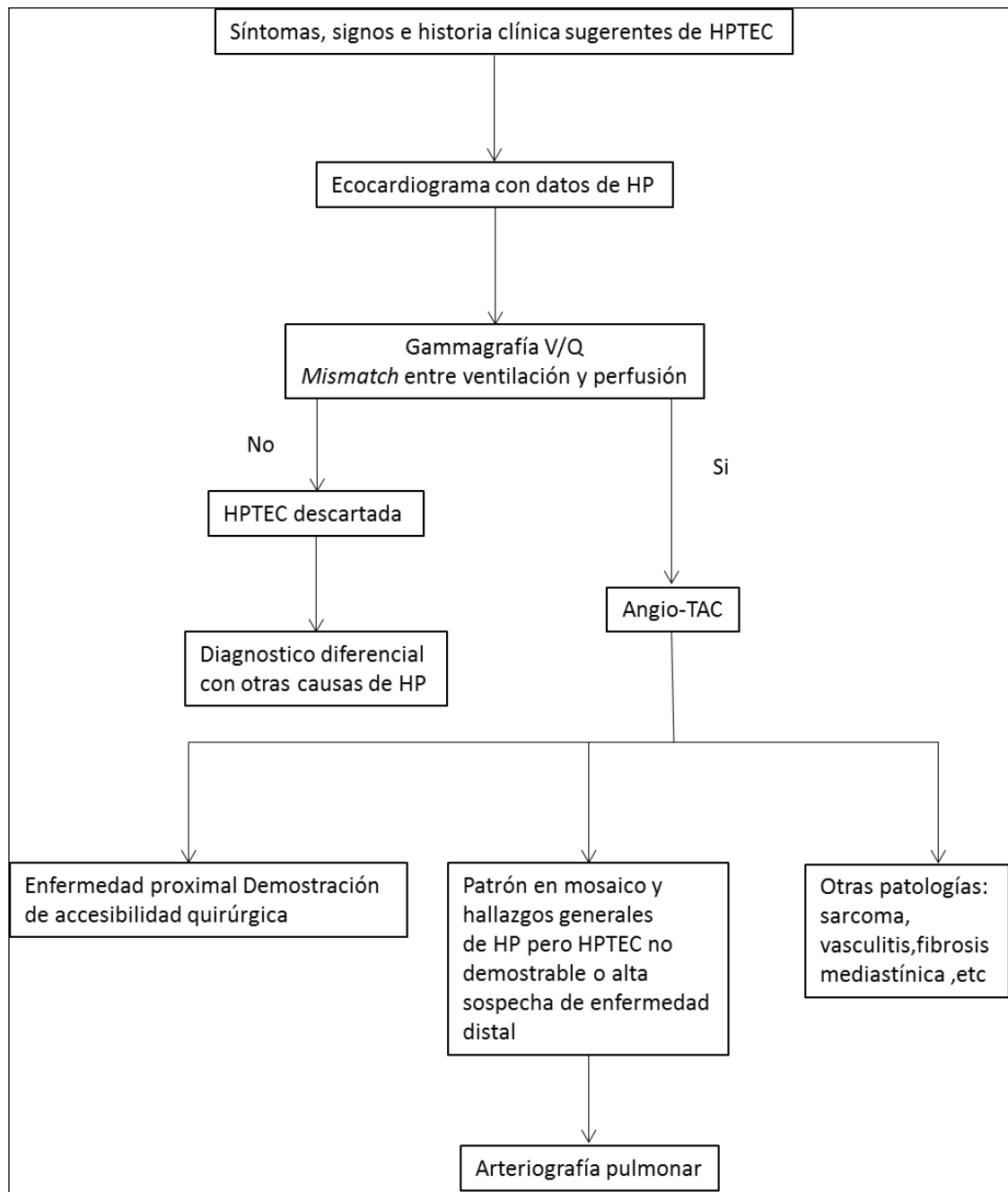
## Nuevo algoritmo diagnóstico

---





Protocolo diagnóstico de la Unidad de Hipertensión Pulmonar del Hospital Universitario 12 de Octubre desde enero de 2016.





# Anexo 3

## Registro de la morbilidad postoperatoria

---



**Nº CEI: 17/335**

## DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

---

Dña. **MARÍA UGALDE DÍEZ**, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación del **HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCE DE OCTUBRE**.

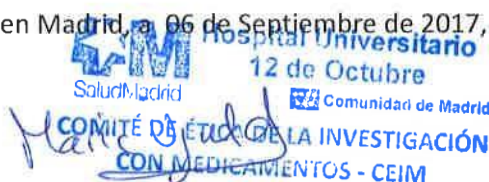
### CERTIFICA:

Que este Comité en la reunión celebrada el día **05/09/2017** ha evaluado la propuesta del investigador para que se realice el proyecto de investigación , titulado: **"REGISTRO CLÍNICO DE LA EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA DE PACIENTES SOMETIDOS A TROMBOENDARTERECTOMÍA PULMONAR"**.

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto.

El estudio será realizado en el **Hospital Universitario Doce de Octubre** por la Dra. **CORRES PEIRETTI, Mª ANGELICA** como Investigadora Principal **CIRUGIA CARDIACA**.

Lo que firmo en Madrid, a 06 de Septiembre de 2017,



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN  
CON MEDICAMENTOS - CEIM

Firmado: **Dra. Maria Ugalde Diez**  
Secretaria del CEI Hospital Universitario 12 de Octubre.



## Anexo 4

# Análisis histoquímico del tejido extraído

---





**Nº CEI:17/284**

## **DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN**

Dña. **MARÍA UGALDE DÍEZ**, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación del **HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCE DE OCTUBRE**.

### **CERTIFICA:**

Que este Comité en la reunión celebrada el día **11/07/2017** ha evaluado la propuesta del investigador para que se realice el proyecto de investigación, titulado: **ESTUDIO DE LA SEÑALIZACIÓN MEDIADA POR RUTAS PROTEÍN-QUINASAS EN LAS LESIONES VASCULARES EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA.**

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto.

El estudio será realizado en el **Hospital Universitario Doce de Octubre** por el Dr. **PABLOS ALVAREZ**, Jose Luis, como Investigador Principal del servicio de Reumatología.

Lo que firmo en Madrid, a 11 de Julio de 2017,



Hospital Universitario  
12 de Octubre  
Comunidad de Madrid  
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN  
CON MEDICAMENTOS - CEIM

Firmado: **Dra. Maria Ugalde Diez**  
Secretaria del CEI Hospital Universitario 12 de Octubre.



## **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Estudio de la señalización mediada por diferentes rutas con implicación de proteín-quinatas en las lesiones vasculares en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC).

### **Investigadores:**

José Luis Pablos Alvarez, jefe de servicio, Servicio de Reumatología

Pilar Escribano Subías, FEA, Servicio de Cardiología

María Jesús López Gude, FEA, Servicio Cirugía Cardíaca

## **ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA**

La hipertensión pulmonar (HP) es una condición hemodinámica definida por una presión arterial pulmonar (PAP) media  $\geq 25$  mmHg, y se clasificada en diferentes grupos dependiendo de sus causas y mecanismos. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) o grupo 1 se define como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP), y puede ser hereditaria, inducida por tóxicos, idiopática o asociada a otras enfermedades. En las arterias afectadas, se produce vasoconstricción, remodelación de su pared tanto proliferativa como obstructiva, inflamación moderada y trombosis y, finalmente, una sobrecarga que conduce al fallo del ventrículo derecho y a la muerte del paciente. Por su parte, la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) o grupo 4 se

caracteriza por el predominio de formaciones trombóticas organizadas que crean una estenosis fibrosa que sustituye a la capa íntima del vaso y ocluye por completo las arterias.

Existe entre ambas afecciones cierta superposición fisiopatológica, ya que tanto una como otra conducen a un aumento progresivo de la RVP y a un proceso de remodelación vascular, pero la fisiopatología de la HPTEC es peor conocida [1-3]. En nuestro entorno, es una enfermedad rara, con una prevalencia de 8,9 casos por millón de habitantes [4]. Se trata de una enfermedad grave, con una mortalidad importante, particularmente en pacientes no candidatos a la realización de una tromboendarterectomía (TAE). Desde el punto de vista del tratamiento médico, existe un creciente interés por el desarrollo de terapias específicas, como el riociguat (agonista de la guanilato-ciclasa) o, de manera general, las utilizadas en la HAP (inhibidores de PDE5, endotelina o prostanoïdes), que en conjunto proporcionan evidencia de la posibilidad de actuar sobre la señalización celular a nivel vascular.

La patogénesis de la HPTEC y los mecanismos que ocasionan la persistencia y progresión de la lesión fibrotrombótica no han sido completamente aclarados. Los dos factores relevantes son la trombosis y los cambios en los elementos celulares vasculares. Los dos procesos son fundamentales en la remodelación vascular observada en torno a las arterias dañadas. La trombosis y la lesión vascular aparecen acompañadas de otros factores, como la liberación de citoquinas, mediadores de disfunción endotelial y proangiogénicos [1, 5]. La remodelación vascular se asocia a 3 fenómenos: a) excesiva proliferación y migración de células de músculo liso y células endoteliales; b) proliferación de fibroblastos de la adventicia; y c) acumulación de células inflamatorias [6].

La endarterectomía pulmonar es el tratamiento más efectivo de la HPTEC. Es una intervención en la que se extrae el tejido trombótico y fibroso de las lesiones obstructivas junto a la capa media vascular adyacente [7]. Los tejidos endarterectomizados son muy heterogéneos, contienen células diferenciadas maduras (células endoteliales, células de músculo liso o fibroblastos de la adventicia), inmaduras (miofibroblastos), e incluso se han descrito células *stem* mesenquimales multipotentes [6]. Este conjunto celular tan heterogéneo que compone el tejido que se extrae en la endarterectomía proporciona una oportunidad para estudiar la patofisiología de la enfermedad, a través del análisis de las características propias de cada población celular así como del microambiente o la relación intercelular generados por estos elementos celulares [8].

En el tejido trombofibrótico de los pacientes con HPTEC, se ha descrito un proceso de transición endotelio-mesénquima (EMT) inducido por la influencia del microambiente del coágulo. En esta transición, las células endoteliales pierden sus características y adquieren otras más propias de células mesenquimales, asemejándose a miofibroblastos [9]. La EMT también se ha observado en otros modelos de fibrosis dérmica y pulmonar, y se ha confirmado, mediante estudios *ex vivo*, que dependía directamente de la activación conjunta de la vía de TGF- $\beta$  y de la ruta de señalización de MAPK a través de la activación de Ras y ERK [10, 11]. También hay evidencias genéticas y funcionales de la participación de la vía de TGF-  $\beta$  en el desarrollo y progresión de la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) o en un modelo experimental de HTP [12, 13].

En un trabajo de 2009, Ogawa y colaboradores observaron que la rapamicina tenía un efecto antiproliferativo en células de tejidos procedentes de endarterectomía, relacionando directamente la vía de AKT/mTOR, que regula el crecimiento celular,

la proliferación y la supervivencia, con la remodelación vascular que se da en la HPTEC. Más recientemente, otro grupo describió un fenómeno similar en células de músculo liso de arteria pulmonar de pacientes con HAPI [14, 15].

Por último, células endoteliales de arteria pulmonar procedentes de pacientes con HAPI tienen una persistente activación de la ruta de señalización JAK/STAT3, que conlleva un aumento en su capacidad proliferativa y de migración, así como una resistencia a la apoptosis. Este proceso se revertiría tras la utilización de un inhibidor selectivo de la ruta, el AG-490. Por lo tanto, la ruta JAK/STAT3 es una vía fundamental en la progresión de este tipo de hipertensión arterial pulmonar [16].

## **OBJETIVOS**

La comprensión de la patofisiología y de los tipos celulares que contribuyen a la progresión de la HPTEC es crucial para la prevención y disminución de la mortalidad en la enfermedad. Para abordarlo, desarrollaremos los siguientes objetivos:

1. Caracterizar las poblaciones celulares que forman el tejido endarterectomizado.
2. Identificar en el tejido endarterectomizado las vías de señalización activas que median los procesos de proliferación, inflamación y fibrosis implicados en la remodelación vascular característica de los pacientes con HPTEC.
3. Analizar *in vitro* el efecto celular de los inhibidores de las rutas de señalización que se identifiquen como activas en las diferentes poblaciones celulares que forman los tejidos procedentes de la endarterectomía.

## **METODOLOGÍA**

Para desarrollar los objetivos planteados, se realizarán experimentos tanto *in situ* como *in vitro*. En los experimentos *in situ*, se utilizarán cortes parafinados de tejidos

endarterectomizados de pacientes con HPTEC y tejidos control de arteria pulmonar (neumonectomías terapéuticas). Los experimentos *in vivo* se harán en cultivos de células previamente aisladas de tejidos endarterectomizados tras digestión enzimática. Todas las muestras se obtendrán de la colección del Biobanco del Hospital Universitario 12 de Octubre, al que han sido donadas con fines investigadores por los pacientes en los últimos dos años.

#### 1. Objetivo 1:

El análisis *in situ* se llevará a cabo mediante técnicas de inmunofluorescencia (IF) en cortes parafinados de tejido procedente de endarterectomía de pacientes con HPTEC. Se analizarán marcadores de células endoteliales (CD31), células de músculo liso ( $\alpha$ -SMA) y fibroblastos (hsp47).

El análisis *in vitro* se hará en los cultivos celulares mediante IF y citometría de flujo, utilizando los mismos marcadores que en los tejidos. Los cultivos fueron obtenidos tras digestión enzimática de muestras de endarterectomías con collagenasa y elastasa, y crecidas tanto en medio basal (DMEM) como en medio de células endoteliales (ECM).

2. Objetivo 2: La identificación de las vías de señalización activas se realizará mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) en cortes de tejido procedentes de endarterectomías realizadas en pacientes con HPTEC. Se compararán con tejidos control procedentes de arteria pulmonar.

En el marcaje se utilizarán anticuerpos frente a proteínas reguladas por esas vías o a proteínas fosforiladas que participen en las diferentes cascadas de señalización.

- Vía TGF-  $\beta$ : CTGF y p-SMAD2/3 (Ser423/425)

- Vía MAPK: p-p44/42 MAPK (ERK1/2) (Thr202/Tyr204) y p-p38 MAPK (Thr180/Tyr182)
- Vía AKT/mTOR: p-mTOR (Ser2481), p-AKT (Ser473) y p-S6 Ribosomal Protein (Ser235/236)
- Vía JAK/STAT3: p-STAT3 (Tyr705)

3. Objetivo 3: Desde los cultivos iniciales, se obtendrá una población enriquecida en células endoteliales mediante la selección de células CD31<sup>+</sup> usando bolas magnéticas anti-CD31. Al mismo tiempo, recogeremos una población de células CD31<sup>-</sup> con las que serán comparadas. Se harán experimentos utilizando inhibidores de las vías de señalización que observemos activadas: p17 (péptido antagonista de TGF-β), SCH772984 (inhibidor específico de ERK1/2), SB203580 (inhibidor específico de p38 MAPK), MK-2206 (inhibidor altamente selectivo de AKT1/2/3), rapamicina (inhibe específicamente mTOR), AG-490 (inhibidor de JAK2) y niclosamida (inhibidor selectivo de la fosforilación de STAT3).

En las poblaciones enriquecidas, se compararán los niveles basales tras la utilización del inhibidor en los siguientes procesos:

- Proliferación celular: Mediante el uso de WST-1
- Capacidad profibrótica: Se determinará el nivel de expresión de Col1A1 por qRT-PCR.
- Expresión y liberación de mediadores proangiogénicos (VEGF) o proinflamatorios (IL-6, IL-8, MCP-1) mediante qRT-PCR y ELISA.



## REFERENCIAS

1. Lang IM. *N Engl J Med*. **2004**; 350:2236.
2. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. *Circulation*. **2006**; 113:2011.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. *J Am Coll Cardiol*. **2013**; 62(25 Suppl):D34.
4. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gómez-Sanchez MA, Barberà JA; REHAP investigators. *Eur Respir J*. **2012**; 40:596.
5. Yang M, Deng C, Wu D, Zhong Z, Lv X, Huang Z, Lian N, Liu K, Zhang Q. *J Thromb Thrombolysis*. **2016**; 42:38.
6. Firth AL, Yao W, Ogawa A, Madani MM, Lin GY, Yuan JX. *Am J Physiol Cell Physiol*. **2010**; 298:C1217.
7. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR. *Ann Thorac Surg*. **2003**; 76:1457.
8. Mercier O, Arthur Ataam J, Langer NB, Dorfmueller P, Lamrani L, Lecerf F, Decante B, Darteville P, Eddahibi S, Fadel E. *J Heart Lung Transplant*. **2017**; 36:305.
9. Sakao S, Hao H, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Tatsumi K. *Respir Res*. **2011**; 12:109.
10. Hashimoto N, Phan SH, Imaizumi K, Matsuo M, Nakashima H, Kawabe T, Shimokata K, Hasegawa Y. *Am J Respir Cell Mol Biol*. **2010**; 43:161.
11. Manetti M, Romano E, Rosa I, Guiducci S, Bellando-Randone S, De Paulis A, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. *Ann Rheum Dis*. **2017**; 76:924.

12. Zakrzewicz A, Kouri FM, Nejman B, Kwapiszewska G, Hecker M, Sandu R, Dony E, Seeger W, Schermuly RT, Eickelberg O, Morty RE. *Eur Respir J.* **2007**; 29:1094.
13. Thomas M, Docx C, Holmes AM, Beach S, Duggan N, England K, Leblanc C, Lebreton C, Schindler F, Raza F, Walker C, Crosby A, Davies RJ, Morrell NW, Budd DC. *Am J Pathol.* **2009**; 174:380.
14. Ogawa A, Firth AL, Yao W, Madani MM, Kerr KM, Auger WR, Jamieson SW, Thistlethwaite PA, Yuan JX. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* **2009**; 297:L666.
15. Goncharov DA, Kudryashova TV, Ziai H, Ihida-Stansbury K, DeLisser H, Krymskaya VP, Tudor RM, Kawut SM, Goncharova EA. *Circulation.* **2014**; 129:864.
16. Masri FA, Xu W, O'Connell SA, Asosingh K, Koo M, Vasanji A, Drazba J, Anand-Apte B, Erzurum SC. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* **2007**; 293:L548.

.....  
1er. APELLIDO  
.....  
2º. APELLIDO  
.....  
NOMBRE

HISTORIA CLINICA

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

D.N.I. del paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Médico clínico responsable que informa: \_\_\_\_\_

Nº Colegiado: \_\_\_\_\_

### INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN, ALMACENAMIENTO Y USO DE MUESTRAS EN BIOBANCO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Usted está siendo atendido en un Hospital Universitario, por ello **se le invita a donar** la parte sobrante del material biológico (muestras o partes de su cuerpo) resultante después de su utilización para uso diagnóstico o tras algún procedimiento terapéutico (cirugía...) y que sería desechado. Si usted acepta, dicho material se guardará en el **Biobanco de este hospital**, con el propósito de ser utilizado para fines docentes y científicos, según dispone al respecto la legislación vigente, con el objetivo de intentar contribuir al mejor conocimiento de las enfermedades y lograr avanzar en su diagnóstico y tratamiento.

Un biobanco es un lugar de conservación en condiciones adecuadas de muestras, tejidos, ADN y otros derivados, que representan un valioso instrumento con destino a la investigación de enfermedades y que puede permitir la obtención de conocimientos que sirvan para el desarrollo de nuevas estrategias y terapias aplicables a pacientes

**Se le pide su consentimiento** para realizar el **almacenamiento** por un tiempo indefinido, durante el cual estará disponible para la realización de diferentes proyectos de investigación, que serán evaluados en sus aspectos éticos y científicos por los Comités externos del Biobanco, entre ellos el Comité Ético de Investigación Clínica. Estos proyectos se podrán desarrollar tanto en el **Hospital Universitario "12 de Octubre"** como en otros Centros. Entre otros estudios, *se utilizarán en líneas de investigación en las que se podrán realizar análisis genéticos (en ocasiones, generar modelos animales) que se usarán en el desarrollo y mejora de nuevas terapias y tratamientos, pudiéndose beneficiar usted, sus familiares, y en general, toda la sociedad.*

Su colaboración es **voluntaria y gratuita**, por lo que renuncia a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los potenciales beneficios que puedan derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo con las muestras que cede para investigación. Independientemente de que otorgue o no este consentimiento, la calidad asistencial que se le dará será la misma. Su único beneficio es el que corresponde al avance de la medicina en beneficio de la sociedad, y el saber que ha colaborado en este proceso. La muestra así recogida no podrá ser objeto directo de actividades con ánimo de lucro. La donación de su muestra no supone ningún gasto extra para usted (o su representante legal). Su participación tampoco supondrá **ningún riesgo** o molestia adicional para usted, ya que no se realizará ninguna prueba o intervención distinta de aquella en la que se obtiene la muestra.

Sus muestras y datos clínicos se cederán codificados, por lo que su identidad estará protegida, cada muestra se identificará con un código y nunca el grupo científico que lleve a cabo la investigación podrá asociar su identidad con el código asignado, aunque podría conocerse, si fuera necesario, utilizando dicho código.

Los resultados serán analizados por grupos de investigadores y expertos y podrán ser comunicados en reuniones, congresos médicos o publicaciones científicas, manteniéndose la confidencialidad.

En caso de necesitar algún dato o muestra adicional, se contactará con usted pero siempre **tendrá** derecho a elegir si desea participar. Al terminar la investigación sus muestras se almacenarán de nuevo en el biobanco. Si se obtuviera información relativa a su salud o a la de sus familiares, usted tendrá derecho a ser informado de los datos genéticos generados y usted decidirá sobre su conocimiento. Según prevé la Ley, cuando esta información a criterio del médico responsable, sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta del comité asistencial si lo hubiera. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para estas finalidades.

Usted es libre de solicitar en cualquier momento la revocación del consentimiento para utilizar sus muestras, pudiendo solicitar la destrucción o anonimización (destrucción del código que vincula la muestra con su identidad) de las mismas. No obstante, los efectos de la revocación no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que se hayan llevado a cabo previamente a la misma. Asimismo tiene derecho a incluir las restricciones que desee respecto del uso de sus muestras

Los datos personales que se recojan serán obtenidos, tratados y almacenados cumpliendo en todo momento el deber de secreto, de acuerdo con la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal. En proyectos internacionales sus datos podrían transferirse a países que no proporcionen un nivel de protección equiparable al que presta la legislación española en materia de protección de datos. Sus datos personales se incorporarán a un fichero inscrito en la Agencia Española de Protección de datos, conforme a los términos establecidos en la legislación vigente. Para mayor facilidad en el ejercicio de sus derechos de acceso, oposición, rectificación o cancelación de sus datos, además de retirar, destruir, o anonimizar sus muestras o datos comunicándolo al médico clínico responsable que le informó, al servicio de este hospital que le facilitó este consentimiento, también puede hacerlo a través de la dirección de correo electrónico: [biobanco.hdoc@salud.madrid.org](mailto:biobanco.hdoc@salud.madrid.org)

Se garantiza **que**, en caso de cierre eventual del biobanco o revocación de su autorización, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica, con el fin de manifestarse sobre el destino de las mismas.

En el caso de almacenamiento de muestras de menores de edad, se garantiza el acceso a la información sobre la muestra por el sujeto fuente cuando éste alcance la mayoría de edad.

**Si precisa más información o alguna aclaración, no dude en preguntar a su médico**

#### DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaro:

- He leído, he sido informado y comprendo el contenido de la presente hoja de información, lo que acredito con mi firma en prueba de mi consentimiento.
- He preguntado y aclarado las posibles dudas al Dr./Dra.....
- Entiendo que mi participación es voluntaria y gratuita y comprendo que puedo solicitar la revocación de este consentimiento en cualquier momento, sin tener que ofrecer explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos presentes y/o futuros.
- Autorizo el almacenamiento y uso del material biológico indicado en el Biobanco del Hospital Universitario 12 de Octubre.
- Autorizo que se consulte mi historia clínica, cuando sea imprescindible para la realización del proyecto para el que se solicitan las muestras previa autorización del Comité de Ético de Investigación
- Si de las investigaciones con mis muestras derivan resultados biomédicos que puedan interesar a mí o a mis familiares, según la legislación vigente:
  - Quiero ser informado. Si ☐ No ☐
  - No quiero ser informado, aunque acepto que mis familiares lo sean, si los resultados les pudieran afectar. SI ☐ No ☐
- No quiero que mis muestras sean utilizadas en proyectos de investigación que tengan que ver con .....
- Este documento se expide en tres ejemplares, uno de ellos para usted, otro se conservará en el Biobanco del HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE y la tercera en el centro donde se obtuvo la muestra.
- Consiento que mis datos puedan transferirse a otros países Si ☐ No ☐

**DOY CONFORMIDAD, PARA DONAR MIS MUESTRAS Y DATOS AL BIOBANCO DEL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE, CONSIENDO EL ALMACENAMIENTO Y USO DE LA DONACIÓN EN LAS CONDICIONES DETALLADAS EN ESTE DOCUMENTO, Y PARA QUE ASÍ CONSTE, FIRMO ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

Madrid, a \_\_\_\_\_ de  
**Firma del paciente,**

**Firma del médico,**

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente para consentir, ya sea por minoría de edad, incapacidad legal o incompetencia, con indicación del carácter con que interviene (Padre, Madre, Tutor, etc.).

Nombre: \_\_\_\_\_ D.N.I.: \_\_\_\_\_  
**Firma,**

En calidad de \_\_\_\_\_ autorizo la realización del procedimiento mencionado.

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente para consentir, sea por minoría de edad, incapacidad legal o incompetencia, con indicación del carácter con que interviene (Padre, Madre, Tutor..., etc.)

Nombre: \_\_\_\_\_ D.N.I.: \_\_\_\_\_  
Madrid, a \_\_\_\_\_ de  
**Firma,**

Para cualquier duda, revocación de consentimiento, etc. puede dirigirse: el médico clínico responsable que le informó, el servicio de este hospital que le facilitó este consentimiento, a la Unidad de Atención al Paciente del HOSPITAL 12 DE OCTUBRE o a la dirección de correo electrónico: [biobanco.hdoc@salud.madrid.org](mailto:biobanco.hdoc@salud.madrid.org)